

Aus dem Thoraxchirurgischen Zentrum München
Abteilung für Thoraxchirurgie der Asklepios Fachklinik München-Gauting/
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und Thoraxchirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Leiter: Prof. Dr. Dr. med. Rudolf A. Hatz

Evaluation und Vergleich der klinischen Wirksamkeit der operativen Behandlungen des Pleuramesothelioms

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sandra Feske

aus

Berlin-Mitte

2017

Mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. med. Rudolf A. Hatz

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Claus Neurohr

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Laura Klotz

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 01.06.2017

Danksagung

Mein Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder und meinem Verlobten,
die mich immer unterstützt haben.
Mein besonderer Dank gilt auch Hans,
der mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand,
sowie den Mitarbeitern des Thoraxchirurgischen Zentrums München-Gauting.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	i
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1. Vorwort.....	1
2. Einleitung.....	2
2.1. Mesotheliom der Pleura.....	2
2.1.1. Allgemeines.....	2
2.1.2. Entstehung.....	2
2.1.3. Histologie.....	3
2.1.4. Diagnose.....	4
2.1.5. Radiologische Kriterien.....	4
2.1.6. TNM-Stadieneinteilung.....	5
2.1.7. Prognose.....	7
2.2. Asbest.....	7
2.2.1. Die Faser.....	7
2.2.2. Vorkommen (natürlich/ nicht natürlich)	8
2.2.3. BK 4105.....	9
2.2.4. Geschichtliches und Aktuelles.....	9
2.2.5. Zukunftsvision.....	10
2.3. Behandlungsmethoden.....	10
2.3.1. wait and see.....	10
2.3.2. Chemotherapeutika und Antikörpertherapie.....	11
2.3.3. Radiatio.....	14
2.3.4. Hyperthermie.....	14
2.3.5. OP.....	15
2.3.6. Kombinationen.....	15
3. Fragestellung	17
4. Patienten und Methoden.....	18
4.1. Verteilung der Patienten.....	18
4.2. Technik der P/D.....	19
4.3. Technik der HITHOC.....	20
4.4. Technik der EPP.....	22
4.5. Chemotherapie.....	23

4.6. Follow Up.....	23
4.7. Statistische Methoden.....	24
4.7.1. Ersttherapie, Erstdiagnose und Operation.....	24
5. Ergebnisse.....	27
5.1. Tumorstadien.....	27
5.2. Laborparameter.....	28
5.3. Operationsdauer und Anästhesiedauer.....	29
5.4. Maximale intraoperative Körpertemperatur.....	30
5.5. Patientenverweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus insgesamt...	30
5.6. Komplikationen intraoperativ.....	31
5.7. Komplikationen postoperativ.....	34
5.8. Poststationäre Komplikationen und Behandlungen.....	35
5.9. Veränderung der Lungenfunktion.....	37
5.10. Eventfreies Überleben und Gesamtüberleben.....	38
5.10.1. nach OP.....	38
5.10.2. nach OP und Altersgruppe.....	40
5.10.3. nach OP und Geschlecht.....	42
5.10.4. nach OP und Histologie.....	45
5.10.5. nach OP und Stadium.....	46
5.10.6. nach OP und Resektionsstatus.....	48
5.10.7. nach OP und Radiatio.....	51
5.10.8. nach OP und neoadjuvante Chemotherapie.....	52
5.10.9. nach OP und adjuvante Chemotherapie.....	54
6. Diskussion.....	57
6.1. Das TNM-System und die Stadieneinteilung.....	57
6.2. Der Resektionsstatus.....	58
6.3. Operationssicherheit für das Personal.....	59
6.4. Operationssicherheit für den Patienten.....	60
6.5. Die Lebensqualität postoperativ.....	63
6.6. Das eventfreie Überleben und das Gesamtüberleben.....	64
6.7. Behandlungskosten.....	69
6.8. Kritik an der eigenen Studie.....	73
6.9. Die Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Alter.....	74
6.10. Kombination der Therapien.....	75

7. Zusammenfassung.....	76
8. Schlussfolgerung.....	78
9. Literaturverzeichnis.....	79

Abkürzungsverzeichnis

HITHOC	- Hypertherme intrathorakale Chemoperfusion, hier auch die Gruppe derer, die einer intraoperativen HITHOC unterzogen wurden
HIPEC	- Hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion, hier auch die Gruppe derer, die einer intraoperativen HIPEC unterzogen wurden
EPP	- Extrapleurale Pneumonektomie, s.a. wird synonym zur P3D verwendet, hier auch die Gruppe derer, die einer EPP/P3D unterzogen wurden
P3D	- Pleuro-pneumo-pericardektomie und Diaphragmatektomie, wird synonym zur EPP verwendet, hier auch die Gruppe derer, die einer EPP/P3D unterzogen wurden
BK	- Berufskrankheit
IMIG	- International Mesothelioma Interest Group
DGHO	- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
VC	- Vitalkapazität (hier immer in Prozent vom Soll angegeben)
FEV1	- 1-Sekunden-Kapazität (hier immer in Prozent vom Soll angegeben)
P/D	- Pleurektomie / Decortication
BG	- Berufsgenossenschaft
HUS	- Hämolytisch-urämisches Syndrom
KOF	- Körperoberfläche
ZE	- Zusatzentgelt
GVWD	- Grenzverweildauer
VWD	- Verweildauer
EK	- Erythrozytenkonzentrat
ICR	- Intercostalraum
OP	- Operation
CT	- Computertomographie
MRT	- Magnetresonanztomographie
PET	- Positronen-Emissions-Tomographie
PE	- Probeentnahme
ZVK	- Zentralvenöser Katheter
TE	- Transfusionseinheit
NaCl	- Natrium-Chlorid (Kochsalz)

1. Vorwort

Àsbestos (gr.) – unauslöschbar. Bereits in der Antike kannte man Asbest als Werkstoff. Dieser wurde vor allem als Lampendocht genutzt. Dadurch war es möglich, eine Lampe ewig brennen zu lassen. Nur der Brennstoff musste regelmäßig nachgefüllt werden, der Docht hielt ewig. (1) Konstruiert wurde eine solche Lampe erstmals 400 v. Chr. von Kallimachos. (2)

Heute gehört Asbest zu den bekanntesten kanzerogenen Arbeitsstoffen. In der Vergangenheit wurde Asbest in vielen Bereichen eingesetzt. Auf Grund der hohen Belastung einzelner Berufsgruppen mit diesem Stoff wurde jedoch schon 1924 erkannt, dass die Arbeit mit Asbest Risiken birgt.

Asbest gilt als der wichtigste Auslöser für das Pleuramesotheliom. Das Pleuramesotheliom ist als flächig wachsender Tumor eine besondere Herausforderung für die Chirurgie. Solide Tumoren können meist mit viel Sicherheitsabstand reseziert werden, was jedoch bei einem flächigen Tumor umso schwieriger ist. Von Seiten der Chirurgie gibt es also nur wenige Alternativen, diesen Tumor zu entfernen. Möglich ist eine radikale Vorgehensweise mit Entfernung der Lunge und Thoraxwandresektionen, möglich ist aber auch die vorsichtige Entfernung des betroffenen Organs – der Pleura – in dem Wissen, keinen Sicherheitsabstand einhalten zu können.

2. Einleitung

2.1. Mesotheliom der Pleura

2.1.1. Allgemeines

Als Mesotheliom wird eine Gruppe homogener, jedoch heterotoper Tumoren bezeichnet. Es kann seinen Ursprung in der Pleura, dem Pericard, dem Peritoneum und der Tunica vaginalis testis haben. Am häufigsten (90%, (7)) jedoch findet man den Tumor in der Pleura.

Das maligne Pleuramesotheliom ist eine seltene Tumorerkrankung, die erstmals durch Klemperer und Rabin 1931 histologisch klassifiziert wurde. Bereits 1960 wurde ein Zusammenhang mit einer Asbestexposition festgestellt. Besondere Bedeutung hat das Mesotheliom als die häufigste maligne Berufskrankheit in Deutschland (70% der malignen Berufskrankheiten (3)). Derzeit erkranken jährlich über 1.000 Patienten an einem Mesotheliom (4), dies ergibt eine Inzidenz von 10-15/100.000 Patienten pro Jahr (5). Die natürliche Inzidenz liegt bei 0,7-2,8/1.000.000, damit erhöht die Asbestbelastung das Erkrankungsrisiko signifikant (6).

2.1.2. Entstehung

Zur Entstehung tragen sowohl Asbest als auch früher das Simian Virus 40 bei (8). Ein sich potenzierender Effekt beider Auslöser ist bekannt (5).

Die genaue Pathogenese ist nicht vollständig geklärt.

Asbestfasern haben einen Durchmesser von unter 3 µm und eine Länge von über 5 µm und sind damit in der Lage bis in die Alveolen vorzudringen.

Makrophagen versuchen dort, die Fasern zu phagozytieren, sind jedoch zu klein dazu, da Fasern dieser Art über 10µm lang sein können. Sie geraten bei dem Versuch in Apoptose und setzen dabei Mediatoren frei, die eine chronische Entzündung verursachen und eine Fibrosierung bewirken.

Anschließend wandern die Fasern durch das Lungenparenchym in die Pleura. (6)

Die stärkste karzinogene Wirkung konnte bei Fasern mit einem Durchmesser von unter 0,25 µm und einer Länge über 4 µm festgestellt werden (9).

Des Weiteren sind die Fasern in der Lage, immunkompetente Zellen zur Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies anzuregen, welche dann die DNA angreifen, Onkogene aktivieren und die zelluläre Abwehr dagegen zum Erliegen bringen können. (9)

Aus diesen Erkenntnissen kann der Prozess der Entstehung des Mesothelioms aus mehreren Schritten zusammengesetzt werden: Die direkte mutagene Wirkung der Asbestfasern und das Aktivieren onkogener Stoffe in Verbindung mit einer inflammatorischen Proliferation der Serosa kann als Entstehungskaskade angenommen werden. (9)

Die Latenzzeit beträgt im Mittel 30 Jahre (20-50 Jahre) (5).

2.1.3. Histologie

Histologisch kann zwischen einem epithelialen und einem sarkomatoiden Typ unterschieden werden. Es existieren auch biphasische Typen mit Anteilen beider eben benannter Differenzierungen. Die epithelialen Mesotheliome wachsen meist tubuloalveolär oder papillär und erinnern an ein Adenokarzinom. Sarkomatoide Mesotheliome stellen sich entweder sehr zellreich oder kollagenreich dar. Schlussendlich existieren noch undifferenzierte Typen, die nicht einzuordnen sind. (10)

Die histologische Unterscheidung des Mesothelioms von anderen mesothelialen Manifestationen anderer Tumoren ist nicht immer einfach. Hier sind immunhistochemische Untersuchungen unabdingbar. Mesotheliome etwa präsentieren sich als Calretinin-, Vimentin-, Cytokeratin 5-, 6- und 7- und EMA-positiv. PAS-Diastase und CEA sind nicht anfärbbar.

Asbestfasern können durch die Berliner – Blau – Färbung identifiziert werden, da sie von Eisenpartikeln umlagert werden („ferruginous bodies“).

2.1.4. Diagnose

Die meisten Patienten stellen sich erstmals mit Leistungsminderung, Thoraxschmerzen und Dyspnoe vor, welche auch auf Pleuraergüsse und eine Thoraxwandinfiltration zurückzuführen sind (7). In 85% der Fälle stellt der Pleuraerguss die Erstmanifestation dar (3).

Diese werden meist mittels Röntgenbild dargestellt. Die weitere radiologische Diagnostik erfolgt durch Sonographie, CT, MRT und PET.

Im Rahmen von Blutuntersuchungen können TPS (Tissue Polypeptide Specific Antigen), Mesothelin und CYFRA 21-1 eine Erhöhung zeigen (8).

Das CEA ist zu meist nicht erhöht (11).

Diagnostische Pleurapunktionen können meist erster diagnostischer Wegweiser sein. Maligne Pleuraergüsse sind häufig serös bis blutig tingiert. Sie zeigen einen erniedrigten pH- und Glukose-Wert und eine erhöhte Hyaluronidase. (12)

Als Goldstandard der Diagnose gilt die Thorakoskopie mit Probeentnahme an mehreren Orten der Pleura, um den histologischen Subtyp zu sichern. Mittels Mediastinoskopie kann eventuell zusätzlich ein Lymphknotenbefall bestimmt werden.

Bei jedem Eingriff, bei dem die Thoraxwand und Pleura durchtrennt werden, also auch bei einer Punktion, besteht die Gefahr eine Zellverschleppung in den Stichkanal mit Entstehung von Impfmetastasen.

Differentialdiagnostisch steht, so lange histologisch kein eindeutiger Nachweis vorliegt, immer eine Pleurakarzinose im Raum.

2.1.5. Radiologische Kriterien

Auf Grund der geschilderten Erstsymptomatik ist häufig die erste bildgebende Maßnahme das Röntgen. Hier können folgende tumorassoziierte Strukturen erkannt werden: Pleuraerguss ohne Mediastinalverschiebung, diffuse und noduläre Pleuraverdickungen, Thoraxschrumpfung und verkalkte Pleuraplaques. (12)

Um das Ausmaß eines Ergusses besser zu quantifizieren, wird die Sonografie erfolgreich eingesetzt. Hier sind sonografisch gestützte Pleurapunktionen sowohl diagnostisch als auch therapeutisch sinnvoll. (12)

Im CT sind eine Thoraxwandinfiltration, diffuse Beteiligung der Lunge, Beteiligung des Perikards und von Lymphknoten sowie Metastasen zu erkennen.

Das MRT wird eingesetzt, um die Infiltration von Thoraxwand und Zwerchfell besser beurteilen zu können.

Durch ein PET-CT kann zudem eine Darstellung möglicher Fernmetastasen und stoffwechselaktiver Lymphknoten erfolgen.

2.1.6. TNM-Stadieneinteilung

Die TNM-Einteilung erfolgte erstmals 1995 durch die International Mesothelioma Interest Group (IMIG). Die aktuelle Einteilung wurde 2010 in der 7. Auflage aktualisiert:

Stadium	T	N	M
Ia	1a	0	0
Ib	1b	0	0
II	2	0	0
III	1-2	1-2	0
	3	0-2	0
IV	jedes T4	jedes N3	jedes M1

Tabelle 2.1.6.a: Stadien-Einteilung nach IMIG, entsprechend TNM7

Dabei erfolgt die Einteilung des T-Stadiums wie folgt (5):

- T1a „Tumor begrenzt auf ipsilaterale parietale ± mediastinale ± diaphragmatische Pleura; keine Beteiligung der viszerale Pleura“
- T1b „Tumor lokalisiert an ipsilateraler parietaler ± mediastinaler ± diaphragmatischer Pleura mit Beteiligung der viszerale Pleura“
- T2 „Tumor mit ipsilateralem Pleurabefall parietal, viszeral, mediastinal und diaphragmal mit Ausbreitung in Zwerchfellmuskulatur und/oder Ausdehnung von viszeraler Pleura in darunterliegendes Lungenparenchym“

- T3 „Lokal fortgeschrittener aber potentiell resektabler Tumor mit Beteiligung der ipsilateralen Pleura (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmal) und mindestens einer der folgenden Ausdehnungen:
- endothorakale Faszie
 - mediastinales Fettgewebe
 - solitäre, resektable Manifestation in Thoraxwandweichteilen
 - nicht-transmurale Perikardbeteiligung“
- T4 „Lokal fortgeschrittener, technisch inoperabler Tumorbefall der ipsilateralen Pleura (parietal, viszeral, mediastinal, diaphragmal) und mindestens einer der folgenden Ausdehnungen:
- diffuse oder multifokale Thoraxwandinfiltration +/- Rippendestruktion
 - transdiaphragmale Ausdehnung ins Peritoneum
 - direkte Ausdehnung auf kontralaterale Pleura
 - direkte Infiltration von Mediastinalorganen
 - Wirbelsäulenbeteiligung
 - transmurale Perikardinfiltration +/- Perikarderguß und/oder Myokardinfiltration“

Der Lymphknotenstatus wird in 4 Kategorien eingeteilt (5):

- N0 „keine regionalen Lymphknotenmetastasen“
- N1 „ipsilaterale bronchopulmonale oder hiläre Lymphknotenmetastasen“
- N2 „subkarinale oder ipsilaterale mediastinale Lymphknotenmetastasen inkl. der Mammaria interna-Lymphknoten“
- N3 „kontralaterale mediastinale, kontralaterale Mammaria interna-, ipsi- oder kontralaterale supraklavikuläre Lymphknotenmetastasen“

Patienten, bei denen keine Fernmetastasen nachweisbar sind, werden in die Gruppe M0 eingeteilt, Patienten mit Fernmetastasen in M1.

2.1.7. Prognose

Entsprechend den Angaben der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) variiert prognostisch die Überlebenszeit des unbehandelten Patienten mit malignem Pleuramesotheliom zwischen 6 und 18 Monaten (5). Die mediane Überlebenszeit von Patienten, die der Kombinationsbehandlung einer EPP, einer Chemotherapie und einer Strahlentherapie unterzogen wurden, liegt bei 19 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 15% (5).

Prognostisch ungünstig sind ein nicht-epithelialer Subtyp, ein schlechter Allgemeinzustand, das männliche Geschlecht, eine hohe Leukozytenzahl und ein erniedrigter Hämoglobinwert.

Weitere Studien zeigen ähnliche Überlebenszeiten und -raten.

Im Vergleich kann das Überleben im Mittel auf 26 Monate angehoben werden unter der P/D und einer postoperativen Radiatio und Chemotherapie (13). Die EPP mit Radiatio und Chemotherapie in Kombination hingegen zeigt ein schlechteres Überleben mit 19,5 Monaten im Mittel (13). Ähnliches bestätigen andere Studien (14).

2.2. Asbest

2.2.1. Die Faser

Asbest ist eine Sammelbezeichnung für verschiedene natürlich vorkommende silikate Mineralien, darunter Chrysotil, Krokydolith, Amosit, Tremolit, Aktinolith und Anthophyllit (15).

Asbest ist ein nicht brennbarer Stoff, hitzebeständig bis über 500°C, chemisch stabil, reißfest, flexibel, verrottet nicht, ist spinnfähig, hat eine gute Isolationswirkung und ist preiswert.

Asbest im Allgemeinen besteht aus Fasern, mit einem Längen-Durchmesser-Verhältnis von meist über 3:1, die sich bei mechanischer Beanspruchung in immer dünnere Fasern aufspalten (16). Dabei gelangen vor allem die kurzen Fasern mit einer Länge von 1µm bis 10µm in die Alveolen. Aber auch längere

Fasern mit einem sehr geringen Durchmesser, insbesondere Chrysotil, können in die Alveolen gelangen.

Asbest wurde und wird in fester, als auch weniger fest gebundener Form verwendet. In fest gebundener Form stellt Asbest per se kein Risiko dar. Eine Verarbeitung des Materials kann jedoch Asbestfasern freisetzen.

2.2.2. Vorkommen (natürlich/ nicht natürlich)

Seit 1930 wird Asbest vielseitig eingesetzt, so etwa für Brandschutz, zur Wärmeisolierung, für Bremsbeläge, für Dichtungen, in Wasserleitungsrohren, im Straßenbau, als Hitzeschutz in Haartrocknern, Toastern und Bügeleisen und im Schiffsbau (16). Etwa 96% des verwendeten Asbest war Chrysotil.

Auf Grund der vielseitigen Eigenschaften hielt Asbest in allen Lebensbereichen Einzug. So kam es in den 70er Jahren zu einer explosionsartigen Asbestnutzung.

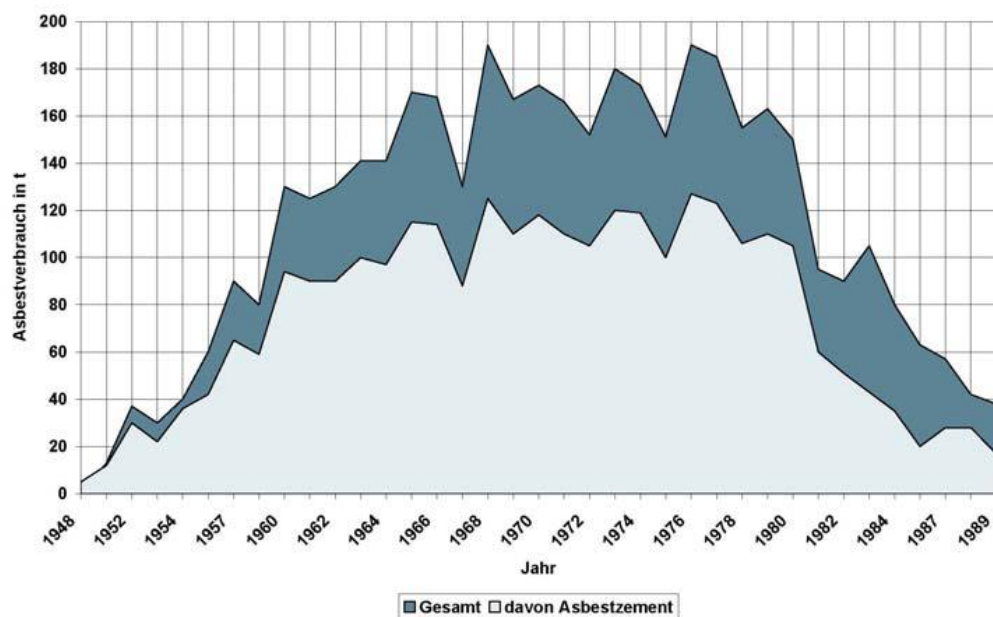


Abbildung 2.2.2.a: Asbestverbrauch in der BRD (aus (15) entnommen)

Aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse wurde 1979 erstmals Spritzasbest verboten. Noch heute findet man jedoch in vielen Wohnhäusern Asbest, dessen Fasern vor allem bei Arbeiten am Haus und durch Verwitterung freigesetzt werden. In der EU ist Asbest seit 2005 verboten.

Trotz alledem werden heute noch zwei bis drei Millionen Tonnen (15) Asbest jährlich gefördert. Als Spitzenreiter gilt hier Russland mit 39%. Auch China gehört zu den Ländern mit hoher Förderungsrate und Nutzung von Asbest. Genaue Zahlen liegen nicht vor.

Natürlicherweise kommt Asbest vor allem in der Türkei, aber auch in Brasilien, Kolumbien, Kanada, Südafrika, Russland (im Ort „Asbest“), Griechenland und Italien vor. In Gebieten mit solchen Vorkommen steigt das Risiko, an einem Mesotheliom zu erkranken, rapide an. In Kapadokien (Türkei), in den Orten Karain, Sarıhıdır, Tuzköy, etwa schätzt man, dass 50% der Todesfälle auf Asbest zurückzuführen sind (17). Hier ist Erionit, eine Asbest-ähnliche Faser, im Boden zu finden.

2.2.3. BK 4105

1994 wurde die Anerkennung einer Berufskrankheit nach beruflichem Kontakt mit Asbest im Merkblatt zur BK Nr. 4105 (18) geregelt.

Es stellt den Zusammenhang zwischen Asbest und der Entstehung des Pleuramesothelioms mit einer bis zu 60-jährigen Latenzzeit her.

Bereits 0,1 Faserjahre genügen um die Entstehung eines Pleuramesothelioms auszulösen.

Das Mesotheliom als asbestbedingte Berufskrankheit wurde in den alten Bundesländern in den Jahren 1978 bis 2003 8.518 Mal anerkannt, in den neuen Bundesländern von 1991 bis 2003 1.725 Mal. (19)

2.2.4. Geschichtliches und Aktuelles

Deutschland führte im Jahr 1993 ein Verbot von Asbest ein. Auf Druck der EU mussten alle EU-Staaten im Jahr 2005 ein Asbestverbot erlassen. Für viele Anwendungen wurden Ersatzmaterialien gefunden. (20)

Trotz des großen Fortschrittes gibt es immer noch Länder, die Asbest im großen Stil nutzen.

Industrienationen, wie die USA, Kanada und Russland haben noch keine Verbote erlassen. Entwicklungsländer profitieren vom geringeren Absatz des

Asbests in Industrienationen und im Folgenden sinkenden Preisen. Der Einsatz von Asbest in diesen Ländern steigt sogar noch an.

Der Asbestverbrauch in Pakistan etwa stieg von 2000 zu 2004 um 477%. In Kasachstan stieg in derselben Zeit die Nutzung um 197.300 Tonnen pro Jahr (21).

2.2.5. Zukunftsvision

Studien belegen, dass die maximale Inzidenz des Pleuramesothelioms noch nicht erreicht ist. So wird in Deutschland das Maximum im Jahr 2015 vermutet (22). In England (23), Frankreich (24) und den Niederlanden (25) wurden ähnliche Studien durchgeführt, die zu dem Ergebnis kamen, dass 2010 bis 2020 mit dem Maximum zu rechnen ist.

Obwohl mit einem Rückgang der Mesotheliome nach 2016 zu rechnen ist, ist die Gefahr nicht gebannt. Auf Grund der weiterhin massiven Nutzung von Asbest in Entwicklungsländern, muss dort mit einer wachsenden Zahl an Patienten gerechnet werden.

2.3. Behandlungsmethoden

Zur Behandlung des Pleuramesothelioms stehen verschiedene Alternativen zur Auswahl. Die Auswahl des richtigen Verfahrens ist abhängig vom Tumorstadium, der Histologie, dem Alter des Patienten, Komorbiditäten und der Zustimmung des Patienten.

Häufig wird die Diagnose in einem fortgeschrittenen Tumorstadium und in einem hohen Alter des Patienten gestellt, so dass häufig eine palliative Therapie angestrebt wird. Neben einer Vielzahl palliativer Methoden existieren zur Zeit nur wenige potentiell kurative Behandlungen, wie die extrapleurale Pneumonektomie.

2.3.1. wait and see

„Wait and see“ kann nicht als Behandlung des Tumorleidens angesehen werden. Im Rahmen dieses Vorgehens werden 3-monatige Kontrollen durchgeführt, in denen der Allgemeinzustand, die B-Symptomatik und die

Tumorausbreitung begutachtet werden. Therapeutisch kommen hier ausschließlich supportive Maßnahmen in Frage.

2.3.2. Chemotherapeutika und Antikörpertherapie

Chemo- und immuntherapeutisch kommen unten stehende Medikamente und Kombinationen in Frage. Weitere sind in Studien aktuell in Erprobung. Die adjuvante Chemotherapie wird beispielsweise im Rahmen eines Rezidivs angewandt, eine neoadjuvante Therapie soll meist vorab die Operabilität des Patienten herstellen.

Im Einzelnen werden folgende Medikamente verwendet:

Cisplatin/Carboplatin

Platinhaltige Zytostatika wie Cis- und Carboplatin hemmen die DNA-Replikation durch cross links zwischen den DNA-Strängen. Sie wirken phasenunspezifisch und sind damit für eine lokale Therapie geeignet. Cisplatin ist dabei stark emetisch. Dieser Übelkeit muss vorgebeugt werden. Beide sind oto- und nephrotoxisch. Die Nephrotoxizität kann durch eine gesteigerte Diurese gemindert werden. (26)

Carboplatin ist zusätzlich knochenmarkstoxisch.

Pemetrexed

Pemetrexed als Folsäureantagonist ist ein Antimetabolit, wie Methoxantron. (27)

Es hemmt die Dihydrofolatreduktase, verhindert die Produktion von Tetrahydrofolsäure und somit die Synthese von Purinen, Thymin, Serin und Methionin. Es hemmt außerdem die Glycinamidribonukleotid-Formyltransferase und Thymidilatsynthase und verhindert damit die de-novo-Synthese von Thymidin- und Purinnukleotiden.

Pemetrexed hemmt die Zellen am Eintritt in die S-Phase, Zellen in der S-Phase werden abgetötet (27).

Häufigste Nebenwirkungen sind Leukopenien, Thrombozytopenien, Stomatitis, Appetitlosigkeit, Haarausfall, Hautausschlag, Müdigkeit, Neuropathie und Niereninsuffizienz (28).

Pemetrexed wird in Kombination mit Cisplatin eingesetzt und zeichnet sich durch ein hohes Ansprechen und eine gute Verträglichkeit aus. (29)

Mitomycin (26)

Mitomycin ist ein Antibiotikum, das aus *Streptomyces caespitosus* gewonnen wird. Es alkyliert die DNA und hemmt die Nukleinsäuresynthese. Als Nebenwirkungen sind Myelotoxizität, Nierenschäden und ein gelegentlich auftretendes HUS bekannt.

Gemcitabin (30)

Gemcitabin gehört zu den Pyrimidin-Analoga und zeigt zytotoxische Aktivität. Es wirkt phasenspezifisch, vor allem in der S-Phase. Dabei werden Zellen am Übergang zur S-Phase gehindert und Zellen in der S-Phase abgetötet.

Die Metaboliten von Gemcitabin sind in der Lage, die DNA-Synthese zu hemmen, durch die Blockierung der Ribonukleotidreduktase und die Konkurrenz eines Metaboliten mit dCTP um den Einbau in die DNA. Damit kann Gemcitabin die DNA-Synthese hemmen und zur Apoptose führen.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit und Erbrechen, erhöhte Leberwerte, Protein- und Hämaturie, Atemnot, allergische Reaktionen und Juckreiz, aber auch Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Granulozytopenie.

Doxorubicin (26)

Doxorubicin gehört wie Mitomycin zu den Antibiotika und interkaliert in die DNA, schiebt sich also zwischen zwei Basenpaare, blockiert die Matrizenfunktion und somit die DNA- und RNA-Synthese. Es ist phasenunspezifisch und in höheren Konzentrationen zytotoxisch und damit in der lokalen Therapie geeignet.

Zu beachten ist die Kardiotoxizität als gefährlichste Nebenwirkung. Dabei treten Herzrhythmusstörungen, Kardiomyopathie und Herzinsuffizienz auch noch nach Jahren auf. Wichtig ist hierbei zu wissen, dass eine gewisse kumulative Schwellendosis das Auftreten der

Kardiomyopathie bedingt. Diese Schwellendosis liegt bei 450 - 550 mg/m² KOF.

Ifosfamid (26)

Ifosfamid gehört zu den Alkylantien und alkyliert, wie der Name schon sagt, Nucleinsäuren. Dadurch kommt es zu abnormen Basenpaarungen und Vernetzung von DNA- bzw. RNA-Strängen. Ifosfamid ist phasenunspezifisch, entwickelt jedoch seine zytotoxische Wirkung ausschließlich während der Replikation. Es wirkt myelotoxisch und immunsuppressiv. Auf Grund der häufig auftretenden hämorrhagischen Cystitis muss mit MESNA vorgebeugt werden.

Vinorelbin (31)

Vinorelbin gehört zu den Vinca-Alkaloiden. Diese wirken auf das Tubulin-Mikrotubulussystem der Zelle. Dabei wird die Polymerisation des mitotischen Tubulin verhindert. Hierdurch kommt die Mitose zum Stillstand und die Zelle gerät in der Interphase oder darauffolgenden Mitose in den Zelltod.

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Anämie, Thrombozytopenie, Knochenmarksdepression, schwere Parästhesien und andere neurologische Störungen, Stomatitis, Übelkeit, Erbrechen, paralytischer Ileus, Alopezie, Müdigkeit und Venenreizung.

MORAb-009 (Amatuximab)

Amatuximab ist ein neues Immuntherapeutikum, welches bisher noch in Studien getestet wird.

Es ist ein IgG1-Antikörper, der Mesothelin besetzen kann. Mesothelin wird in einigen Tumoren exprimiert, neben Mesotheliomen auch Pankreascarcinome, Ovarialcarcinome, Bronchialcarcinome und das Colonicarcinom. Es wurde zur Therapie des Pankreascarcinoms entwickelt und wird nun auf die Wirksamkeit bei Mesotheliomen getestet (32).

2.3.3. Radiatio

Das Grundproblem der Bestrahlung ist hier das flächige Wachstum des Tumors, der eine Bestrahlung der gesamten Thoraxwand nötig macht. Da die Lunge nah anliegt und eine niedrige Strahlentoleranz aufweist, ist die alleinige Radiatio als kurative Therapie nicht möglich. Sie wird adjuvant nach EPP oder HITHOC eingesetzt. Des Weiteren kann die Radiation zur Behandlung schmerzhafter Thoraxwandmetastasen sinnvoll sein.

Die Radiatio in der multimodalen Behandlung des malignen Pleuramesothelioms stellt nach EPP und HITHOC eine supportive Therapie dar. Postoperativ werden nicht-resektable Thoraxwandinfiltrationen und die Stichkanäle bestrahlt.

Nach der P3D kann eine Bestrahlung der kompletten Thoraxhöhle mit etwa 50 Gy erfolgen. Dies soll eine Reduktion der möglichen verbliebenen Tumorzellen verursachen.

Bleibt jedoch ein Teil oder die gesamte Lunge in der Thoraxhöhle, so ist eine Bestrahlung mit hoher Dosis nicht möglich, da das Lungengewebe strahlenempfindlich ist. Hier kommt, wie auch bei der videoassistierten Chirurgie, ausschließlich eine Stichkanalbestrahlung mit etwa 20 Gy in Frage. Wird mehr als ein Fünftel der Lunge mit mehr als 20 Gy bestrahlt, so kann auf Grund des ungünstigen Zielvolumens mit einer Strahlenpneumonitis gerechnet werden (5).

Des Weiteren existiert die photodynamische Therapie, die im Anschluss an eine EPP intraoperativ angewandt werden kann.

2.3.4. Hyperthermie

Die Hyperthermie gehört heute zu den additiven Therapien.

Dabei erfolgt die lokale Erwärmung von Gewebe auf bis zu 42°C, ggf. sind auch höhere Temperaturen zu erreichen. (33)

Von der Therapie erwartet man einen lokal positiven Effekt auf die Wirkung von Chemotherapeutika. Die Tumorzellen werden zusätzlich sensibilisiert und die Eindringtiefe der Chemotherapeutika wird erhöht.

Durch Senkung der Mikrozirkulation in nekrotischen Anteilen kommt es zum Absenken des pH-Wertes und zur Hemmung der DNA- und Proteinsynthese. Die Hyperthermie zeigt einen additiven Effekt zur Wirkung von Doxorubicin im Temperaturbereich von 40°C bis 41°C und einen synergistischen Effekt zu Cisplatin (33). Diese Temperaturen werden vor allem auch in tieferen Schichten erreicht, wenn eine Erwärmung auf 42°C erfolgt.

2.3.5. OP

Operativ stehen heute mehrere Verfahren zur Verfügung. Ziel der Operation ist immer die Zytoreduktion, also die Entfernung tumorbefallener Anteile von Pleura, Pericard, Zwerchfell und Lunge. Dies kann durch Resektion solider Anteile geschehen, aber auch durch die Entfernung der gesamten parietalen und visceralen Pleura.

Als potentiell kurativ angesehen wird die P3D bzw. EPP. P3D als die deutsche Variante der EPP wird in dieser Arbeit synonym für EPP genutzt.

Eine weitere Methode ist die Pleurektomie und Dekortikation (P/D), die in Anbetracht des Alters und der ungünstigen Lungenfunktion vieler Patienten bevorzugt angewandt wird.

Eine weitere, palliative Maßnahme ist die Talkumpleurodese, welche nicht ausschließlich die Entstehung von Pleuraergüssen verhindert, sondern auch einen direkt zytotoxischen Effekt haben soll.

2.3.6. Kombinationen

Die Problematik der Behandlung des Pleuramesothelioms ist das flächenhafte Wachstum, wodurch operativ kein Sicherheitsabstand eingehalten werden kann. Zusätzlich kann es in der vorgeformten Thoraxhöhle zur Verschleppung von Tumorzellen kommen.

Vielversprechend stellen sich daher die Kombinationen verschiedener Therapieoptionen in einem multimodalen Konzept dar. So wird eine chirurgische Methode hier häufig mit der Stichkanalbestrahlung kombiniert.

Um eine Operabilität herzustellen, kann eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Postoperative Rezidive und Progression werden ebenfalls chemo- oder immuntherapeutisch behandelt.

Abgewandelt von der HIPEC existiert die Kombination aller Behandlungsmethoden, die HITHOC. Sie kombiniert die Pleurektomie/Decortikation mit der intracavitären und damit lokalen Chemotherapie und der Hyperthermie. Postoperativ kann eine sogenannte Stichkanalbestrahlung erfolgen.

3. Fragestellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die HITHOC als neue Methode der Behandlung des Pleuramesothelioms erfolgversprechend ist.

Dabei stellt sich die Frage, ob es additive Therapien gibt, die mittels zytotoxischer, intrathorakaler Therapie und Hyperthermie das Überleben steigern können.

Im Einzelnen soll geklärt werden, ob die HITHOC durchführbar ist ohne ein erhöhtes Risiko für Patienten und Therapeuten darzustellen und wie die Therapie im Vergleich zur EPP als etablierte Therapie das Überleben beeinflusst. Dabei werden hier auch andere Faktoren in Bezug auf das Überleben untersucht wie das Resektionsausmaß, Alter der Patienten, Geschlecht, Stadium der Erkrankung, Histologie, Bestrahlung, neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie.

Es erfolgt eine abschließende wirtschaftliche Betrachtung.

4. Patienten und Methoden

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Der Beobachtungszeitraum liegt zwischen August 2002 und Oktober 2011. Erfasst wurden nur Patienten, die einer P/D oder einer EPP zugeführt wurden. Im Folgenden werden diese Operationstechniken dargestellt.

4.1. Verteilung der Patienten

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Patientengruppen beobachtet. Die Einteilung der Patienten erfolgte retrospektiv über die durchgeführte Operation.

		OP-Art	
		HITHOC	P3D
Altersgruppen	30-39 Jahre	0	1
	40-49 Jahre	1	2
	50-59 Jahre	6	14
	60-69 Jahre	7	10
	70-79 Jahre	14	1
	80-89 Jahre	1	0
Gesamt		29	28

Tabelle 4.1.a: Altersverteilung der Patienten

Auf Grund des im Chi²-Test berechneten Signifikanzniveaus von 0,004 ist die Altersverteilung als nicht gleich anzusehen. Daher werden alle Statistiken sowohl für die gesamten Gruppen als auch für die Untergruppen der 40- bis 69-jährigen durchgeführt.

Der Chi²-Test ergibt in diesem Fall eine Gleichheit der Gruppen.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,509 ^a	2	,775
a. 2 Zellen (33,3%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,05.			

Tabelle 4.1.b: Signifikanzniveau für den Test auf Gleichheit der Altersverteilung der 40- bis 69-jährigen

Die Verteilung der Geschlechter zeigt mit einem Signifikanzniveau von 0,346 für die gesamten Gruppen keinen signifikanten Unterschied der Gruppen. Dies gilt ebenfalls für die Untergruppe der 40- bis 69-jährigen mit einem Signifikanzniveau von 0,176. Die Verteilung der Patienten auf die Geschlechter ist berufsbedingt, da Asbest insbesondere in Berufsgruppen mit männlichem Überschuss genutzt wurde.

Geschlecht			OP-Art		Gesamt
			HITHOC	P3D	
weiblich	Altersgruppen	50-59 Jahre	2	2	4
		60-69 Jahre	2	1	3
		70-79 Jahre	3	1	4
		Gesamt	7	4	11
männlich	Altersgruppen	30-39 Jahre	0	1	1
		40-49 Jahre	1	2	3
		50-59 Jahre	4	12	16
		60-69 Jahre	5	9	14
		70-79 Jahre	11	0	11
		80-89 Jahre	1	0	1
		Gesamt	22	24	46

Tabelle 4.1.c: Verteilung von Alter und Geschlecht

4.2. Technik der P/D

Der Patient wird seitlich gelagert. Die Operation erfolgt unter Doppellungenintubation. Der Patient erhält außerdem einen arteriellen Zugang, einen

ZVK, einen Blasenkatheter, eine Thermosonde im Ösophagus und eine perioperative Antibiose mit 1,5 g Zinacef.

Der Zugang für die P/D erfolgt durch eine anterolaterale Thorakotomie im 6. ICR, gegebenenfalls durch eine zweite Thorakotomie im 8. ICR unter Schonung der parietalen Pleura.

Zunächst wird die Lunge von der Thoraxwand abgelöst. Danach erfolgt die komplette Resektion der parietalen Pleura unter Mitnahme des pericardialen Fettgewebes und der Anteile, die das Zwerchfell überziehen (Pleurektomie). Um den dorsalen costodiaphragmalen Winkel explorieren zu können, kann es notwendig sein, eine zweite Thorakotomie im 8. ICR anzulegen.

Der Nervus phrenicus wird aus seiner Tumor-Ummauerung befreit und möglichst gechont, bei Infiltration jedoch resiziert.

Nun schließt sich die Resektion der, durch den Tumor verdickten, Pleura visceralis an (Decortication). Hierdurch wird die Lunge entfesselt und der Lappenspalt dargestellt. Die Lunge kann postoperativ mit der Thoraxwand verkleben, was das Auftreten von Pleuraergüssen günstig beeinflusst.

Zur makroskopisch kompletten Tumorsektion kann die Teilentfernung infiltrierter Anteile von Pericard und Zwerchfell mit Ersatz durch Fremdmaterial nötig werden.

4.3. Technik der HITHOC

Die HITHOC schließt sich direkt an die P/D an, noch bevor der Thorax endgültig verschlossen wird.

Im Anschluss an die Tumorsektion erfolgt die ausgiebige Spülung mit Ringerlösung unter Zusatz von PVP Jod, Auswaschen dieser und die Prüfung auf Blutungen oder Leckagen. Sind keine Blutungen und Leckagen mehr zu erkennen, wird der Thorax verschlossen. Vor dem vollständigen Verschluss werden über fünf Minithorakotomien fünf Thoraxdrainagen gelegt und angenäht. Anschließend werden drei Thermosonden über kleine Punktionen in die Thoraxhöhle gebracht. Die Thermosonden liegen am Zwerchfell, pericardial und zur Pleurakuppe hin.

Kaudal der Thorakotomie ist eine Drainage ventral eingebracht, um den unteren Ablauf der Chemotherapeutika zu gewährleisten, von dorsal erfolgt der Zulauf der Flüssigkeit in Höhe der Pleurakuppe. Zusätzlich wird eine Drainage zwerchfellnah

einggelegt. Cranial der Thorakotomie wird eine weitere Drainage nach ventral als Ablauf eingebracht, eine weitere Zulaufdrainage wird nach dorsal gelegt.

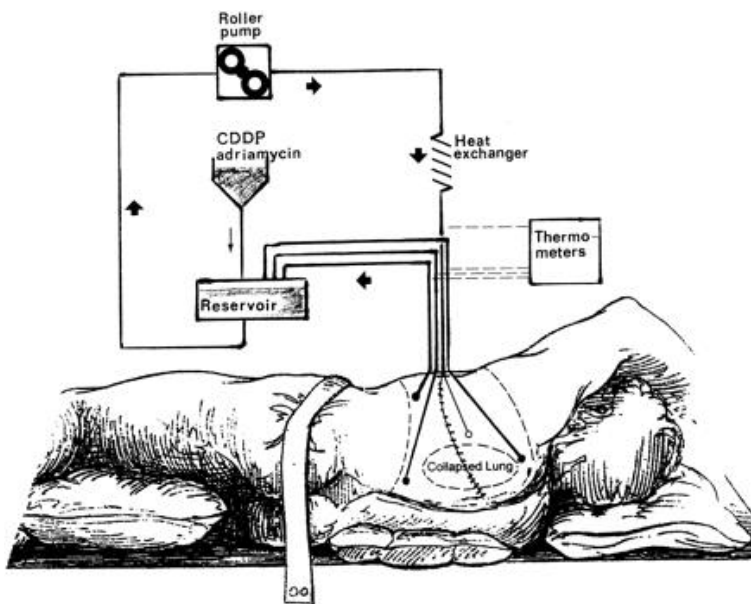


Abbildung 4.3.a: Schematische Abbildung zur Durchführung der HITHOC, Chemotherapeutikum laut Quelle (34)

Während der Chemoperfusion wird die Lunge nicht belüftet, um einen besseren Fluss in einem größeren, freien Zirkulationsraum zu gewährleisten und das Austreten von Luft über kleinere Leckagen zu verhindern.

Die Thoraxdrainagen für den Ablauf werden so platziert, dass das letzte Loch knapp unter der Thoraxwand zu liegen kommt, um eine restlose Entlüftung des Thorax zu unterstützen.

Anschließend wird der Thorax langsam mit 3500 ml erwärmter NaCl-Lösung gefüllt und der Patient bewegt, um auch den letzten Rest Luft zu entfernen. Es erfolgt die Perfusion mit 300 ml/min, langsam steigend, da es zu hypotensiven Phasen kommen kann. Die Austrittsstellen der Drainagen und Thermosonden werden nochmals auf Dichtigkeit geprüft. Die Tubuslage wird bronchoskopisch kontrolliert, um eine Belüftung der operierten Lunge auszuschließen.

Sind 42°C im Bereich der drei Thermosonden erreicht, so werden 200mg Cisplatin und 100mg Doxorubicin in je 250 ml Trägerlösung hinzugegeben. Die Perfusionsrate wird auf 1000 ml/min gesteigert.

Flüssigkeit im Tubus deutet auf Flüssigkeitslecks im Lungenparenchym und Übertritt von Chemotherapeutika hin.

Die Perfusion dauert 90 Minuten nach Erreichen der Zieltemperatur und Zugabe der Chemotherapeutika.

Am Ende der Perfusion wird die Flüssigkeit über die liegenden Drainagen abgesaugt und die Lunge vorsichtig belüftet. Um eine Kontamination der Umgebung zu verhindern, werden die Drainagen beim Ziehen abgeklemmt und mit Handschuhen und Augenschutz in einer Abfalltonne für Chemotherapeutika entsorgt.

Die Thermosonden und kranialen Drainagen werden entfernt.

Nach dem stationären Aufenthalt erfolgt eine Radiatio der Thorakotomie.

Die möglichen postoperativen Komplikationen sind vor allem die Pneumonie, persistierende Fisteln, Wundheilungsstörungen, Pleuraempyeme, (chemoinduziertes) Erbrechen und Aspiration.

Um chemoinduzierte Komplikationen zu vermeiden, werden die Patienten perioperativ entsprechend mit Corticoiden und Antiemetika behandelt.

In Anlehnung an die HIPEC müssen Sicherheitsmaßnahmen ergriffen werden, wie die Schulung von Mitarbeitern und die richtige Entsorgung des Materials, um den direkten Kontakt mit Chemotherapeutika zu vermeiden.

4.4. Technik der EPP

Die extrapleurale Pneumonektomie (EPP) erfolgt durch eine anterolaterale Thorakotomie. Komplette extrapleural kann nun der Pleurasack von der Thoraxhöhle gelöst werden. Die Pleura wird vom Zwerchfell abgelöst. Die Pulmonalarterie wird intrapericardial dargestellt und ligiert. Ebenso wird mit der Oberlappen- und Unterlappenvene verfahren. Das Pericard wird dorsal umschnitten und der Ösophagus dargestellt. Nach Klammern und Absetzen des Bronchus kann das gesamte Präparat in toto entnommen werden. Das Zwerchfell wird bei Tumorbefall reseziert und durch ein Goretex-Netz (Dualmesh®) ersetzt. Ebenso kann das Pericard reseziert und ersetzt werden. Der Bronchus wird nach Klammerung durch einen epicardialen Fettlappen gedeckt.

Nach subtiler Blutstillung erfolgt die Spülung des Thorax mit Ringerlösung. Eine Thoraxdrainage wird eingelegt, der Rippenbogen rekonstruiert und die Thorakotomie

mit Pericostalnähten, fortlaufenden Muskelnähten, Subcutannaht und Hautklammern verschlossen.

Nach Wundheilung erfolgt eine Radiatio der Zugangswege.

Postoperativ besteht das Risiko von Herzrhythmusstörungen, Wundheilungsstörungen, Mediastinalshift, Pleuraempyem und Bronchusstumpfinsuffizienz. Die Sterblichkeit dieser Behandlungsmethode liegt unmittelbar bei 4% (5), die Morbidität bei 25% (5).

4.5. Chemotherapie

Nach den Standards der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie) mit dem Stand vom Juni 2005 ergeben sich folgende Behandlungsschemata für die systemische Chemotherapie (35):

Behandlungsschema	Ansprechrate
Pemetrexed + Cisplatin	41,3%
Cisplatin	16,7%
Gemcitabin + Cisplatin	16 – 48%
Gemcitabin + Oxaliplatin	40%
Vinorelbin + Oxaliplatin	23%
Pemetrexed	14%
Gemcitabin	0 – 31%
Vinorelbin	24%

Tabelle 4.5.a: Ansprechraten von Pleuramesotheliomen nach Chemotherapie

Die aktuellen Therapieempfehlungen sehen Kombinationen mit Cisplatin vor. Es werden dabei 75 mg/m² KOF verabreicht,

Weitere Therapien werden aktuell erprobt, wie die Therapie mit Amatuximab (MORAb-009) 5mg/kg, Pemetrexed 500mg/m² und Cisplatin 75mg/m².

4.6. Follow Up

Die Beobachtung der Patienten begann im August 2002 und endete im Juni 2011.

Dazu wurden all jene Daten von Patienten verarbeitet, die einer HITHOC oder einer P3D im Thoraxchirurgischen Zentrum München, Standort Asklepios Fachklinik München-Gauting unterzogen wurden.

Das Follow Up erfolgte durch die ambulanten und poststationären Termine der Patienten in der Klinik und Arztbriefe anderer Kliniken.

Dabei wurden Patienten, die einer EPP unterzogen wurden, im Zeitraum vom 07.08.2002 bis 08.07.2011 beobachtet. Patienten der HITHOC-Gruppe wurden vom 11.04.2008 bis 15.10.2011 beobachtet.

4.7. Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte über SPSS 19.0. Angewandt wurden vor allem die Cox-Regression, die Kaplan-Meyer-Analyse, Mittelwertvergleiche und Chi²-Berechnungen.

Als HITHOC werden im Folgenden Patientengruppen benannt, die einem Therapieschema unterzogen wurden, das die P/D HITHOC enthält. Ebenso wird mit der P3D verfahren.

Die Bewertung der Signifikanzen für Patientenzahlen ≥ 25 mit einem Signifikanzniveau von 0,05 erfolgt als signifikant, von 0,15 als tendenziell signifikant. Ergebnisse von Patientengruppen mit einer Patientenzahl von < 25 werden dann als signifikant bewertet, wenn das Niveau bei 0,1 liegt, tendenziell signifikant ist es, wenn es bei 0,3 liegt.

4.7.1. Erstdiagnose, Ersttherapie und Operation

Das Überleben eines Patienten stellt in vielen Studien zu

Karzinomerkrankungen einen der wichtigsten auszuwertenden Punkte dar. Fast jede Studie befasst sich mit dem eventfreien und dem Overall Survival.

Wie in vielen Studien wird hier eine Berechnung des Überlebens ab Operation, ab der definitiven Therapie als sinnvoll betrachtet. Prof. Dr. med. Walter Weder (UniversitätsSpital Zürich) beschrieb das Survival nach EPP (36) nicht

ausschließlich in Bezug auf die Operation, sondern auch in Bezug auf die Diagnosestellung. Relevant diesbezüglich ist jedoch zusätzlich das Überleben ab Beginn der Therapie, ob nun Operation oder Chemotherapie. Die Betrachtung erfolgt insbesondere um eine Vergleichbarkeit zu den zur Verfügung stehenden Studien zu bieten.

In dieser Arbeit soll daher zusätzlich die Zeit zwischen Diagnosestellung und Therapiebeginn betrachtet werden.

Zur Betrachtung dieses Zeitintervalls werden das Aufnahmedatum zur Operation und die präoperativen Therapien herangezogen. Dabei werden für einen Zyklus Pemetrexed und Cisplatin 21 Tage berechnet, für die Radiotherapie (Stichkanalbestrahlung) 14 Tage (37) und für operative Verfahren, wie auch jene, die zur Diagnose führten, 2 Wochen, also 14 Tage. Dabei fallen unter diese Verfahren meist die VATS aber auch Mediastinoskopien. Einfache Punktionen und Drainagebehandlungen werden mit nur 7 Tagen berücksichtigt. Größere Operationen wie Lobektomien werden mit 3 Wochen in die Berechnung einbezogen.

Für jeden Patienten stehen also, sofern die Behandlungen bekannt sind, ungefähre Behandlungszeiten zur Verfügung. Patienten, die bei Erstdiagnose eine Pleurektomie oder Talkumpleurodese erhielten, bei denen wird der Therapiebeginn mit dem Tag der Erstdiagnose gleichgesetzt. Bei anderen Patienten ist der erste Tag des Therapiebeginns bekannt. Ist bei einem Patienten dieser Tag unbekannt, so wird vom OP-Tag mit den berechneten Behandlungszeiten zurückgerechnet und so ein ungefährer Therapiebeginn festgelegt. Dass dies keine großen Abweichungen vom tatsächlichen Therapiebeginn bringt, zeigen die Berechnungen bei Patienten, bei denen der Therapiebeginn bekannt ist.

Letztendlich kann nun mittels T-Test der Mittelwert des Zeitraums zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn in den zwei Gruppen berechnet werden. Der T-Test zeigt mit einem Signifikanzniveau von 0,175 keinen signifikanten Unterschied. Auch die Varianzen sind nicht signifikant unterschiedlich. Der maximale Zeitraum liegt bei 117 bzw. 105 Tagen und unterscheidet sich ebenfalls nur geringfügig.

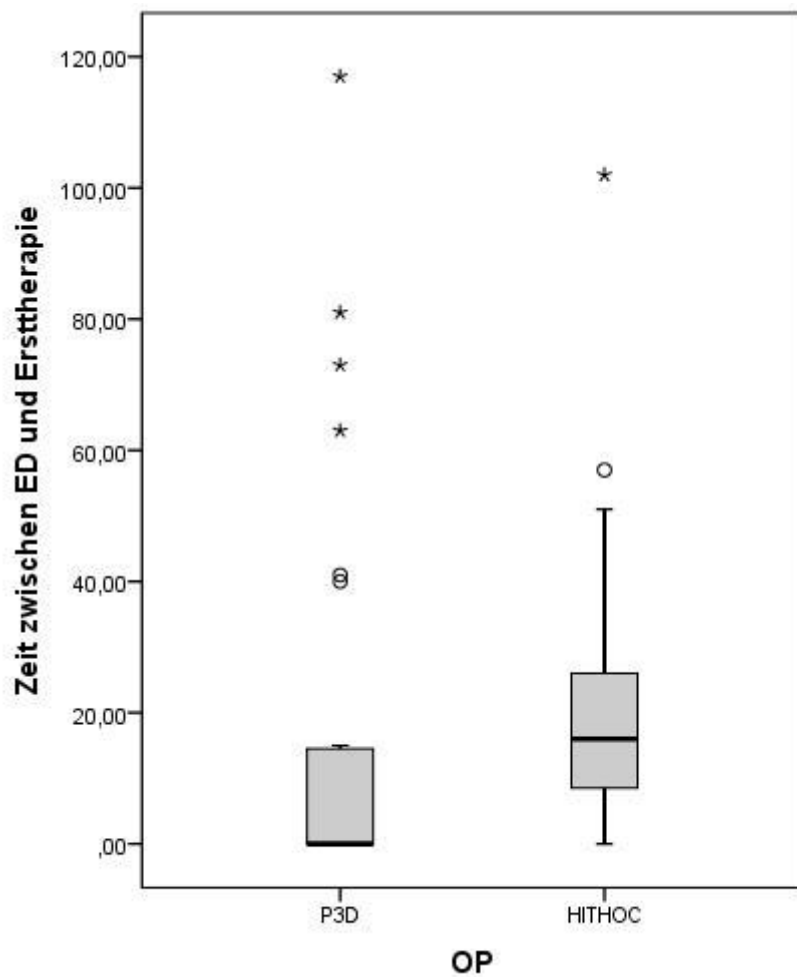


Abbildung 4.7.1.a: Boxplot, Vergleich der Zeit zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn in Tagen

Hieraus kann nun eine Vereinfachung der Berechnung des Überlebens erfolgen. Die Berechnung ab Therapiebeginn muss auf Grund der nicht signifikant unterschiedlichen Zeiträume nicht einzeln erfolgen, sondern kann logisch aus der Berechnung des Überlebens ab Erstdiagnose erfolgen. Ein Gleichsetzen hingegen ist statistisch nicht korrekt.

Auf Grund der annähernd gleichen Zeiträume zwischen Erstdiagnose und Therapiebeginn im Vergleich der beiden Gruppen können nun der Zeitpunkt für die Diagnosestellung und der Zeitpunkt der Operation zur Berechnung der Überlebensdaten herangezogen werden.

5. Ergebnisse

Alle statistischen Tests fanden unter Erfüllung der Voraussetzung der Gleichheit der Varianzen statt.

In der folgenden Tabelle werden die jeweils ausgewerteten Gruppengrößen dargestellt:

	OP-Art			
	HITHOC		P3D	
	alle	40 - 69-jährige	alle	40 - 69-jährige
R0	2	1	14	13
R1	11	5	9	9
R2	6	4	0	0
Rx	7	3	3	3
Radiatio	20	10	25	24
keine Radiatio	6	3	1	1
neoadjuvante Chemotherapie	3	2	19	18
keine neoadjuvante Chemotherapie	23	11	7	7
adjuvante Chemotherapie	12	5	8	8
keine adjuvante Chemotherapie	14	8	18	17
epithelialer Subtyp	23	10	17	17
biphasischer Subtyp	3	3	8	7
sarkomatoider Subtyp	0	0	1	1

Tabelle 5.1: Größe der einzelnen betrachteten Gruppen

5.1. Tumorstadien

Die Patienten wurden postoperativ in die Stadien nach IMIG eingeteilt.

		OP-Art		Gesamt
		HITHOC	P3D	
Tumorstadium	Stadium Ia	1	0	1
	Stadium Ib	5	5	10
	Stadium II	7	10	17
	Stadium III	15	12	27
	Stadium IV	1	1	2
Gesamt		29	28	57

Tabelle 5.1.a: Vergleich der Tumorstadien in den OP-Gruppen

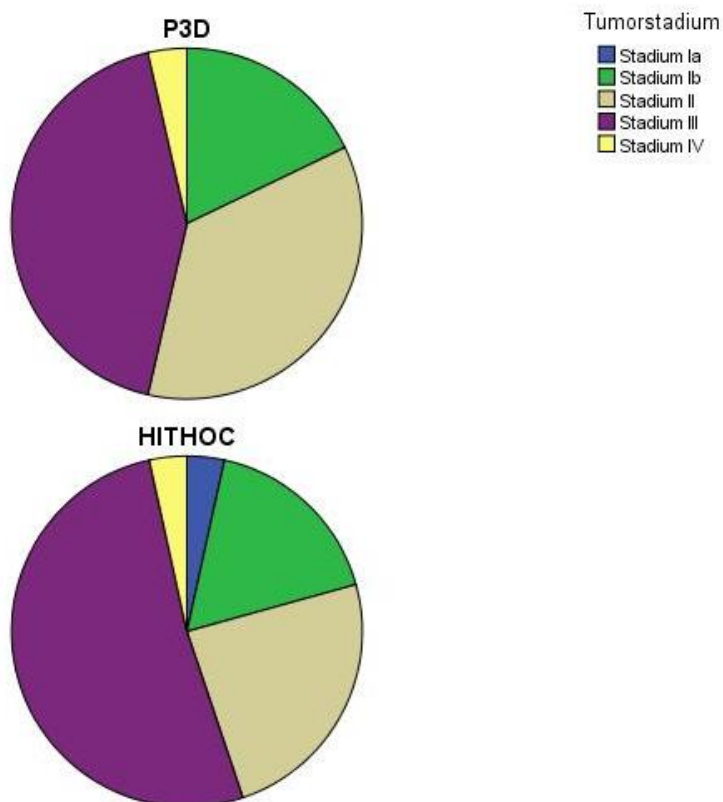


Abbildung 5.1.a: Verteilung der Stadien in den Gesamtgruppen

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi ² nach Pearson	1,846	4	0,764

Tabelle 5.1.b: Chi²-Test für die Verteilung der Tumorstadien in den OP-Gruppen

Entsprechend dem Chi²-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied in den operierten Gruppen hinsichtlich der Tumorstadien.

5.2. Laborparameter

Da die HITHOC unter Zusatz von Chemotherapeutika bei Übertritt dieser in die Blutbahn in der Lage wäre, die Nierenfunktion und die Leukozytenzahl maßgeblich zu beeinflussen, müssen auch diese Werte ausgewertet werden.

Dabei gilt als „wesentlicher Anstieg“ ein Anstieg von Werten unterhalb des Referenzbereiches bis in den Referenzbereich oder höher, von Werten im Referenzbereich auf Werte oberhalb des Referenzbereiches. Ebenso verhalten sich alle anderen „wesentlichen Änderungen“.

Der Kreatininwert ist in beiden Gruppen bei etwa einem Drittel „wesentlich angestiegen“. Dies ist nicht signifikant unterschiedlich.

Die Leukozyten hingegen sind in der HITHOC-Gruppe in 3 Fällen wesentlich gesunken, in der P3D-Gruppe jedoch in 2 Fällen wesentlich gestiegen. Auch dies ist nicht signifikant, wobei jedoch das Signifikanzniveau bei 0,08 liegt.

5.3. Operationsdauer und Anästhesiedauer

		N	Mittelwert (hh:mm)
OP-Dauer	HITHOC	29	06:44
	P3D	28	05:46
Anästhesie-Dauer	HITHOC	29	08:02
	P3D	28	07:06

Tabelle 5.3.a: Vergleich der Operations- und Anästhesiezeiten

Die Operationsdauer ist die Schnitt-Naht-Zeit, die dem OP-Bericht entnommen wurde. Ebenfalls dem OP-Bericht jedes Patienten entnommen ist die Zeit zwischen Einleitung der Narkose und dem Aufwachen des Patienten.

Das Signifikanzniveau im T-Test (Mittelwertvergleich) der Operationszeiten liegt bei 0,001, dies ist singifikant.

Das Signifikanzniveau im T-Test (Mittelwertvergleich) der Anästhesiedauer liegt bei 0,002, dies ist singifikant.

5.4. Maximale intraoperative Körpertemperatur

Die Mittelwerte der maximalen Körpertemperatur unterscheiden sich signifikant. Die Maximal erreichte Körpertemperatur liegt bei 39,4°C, in der HITHOC-Gruppe.

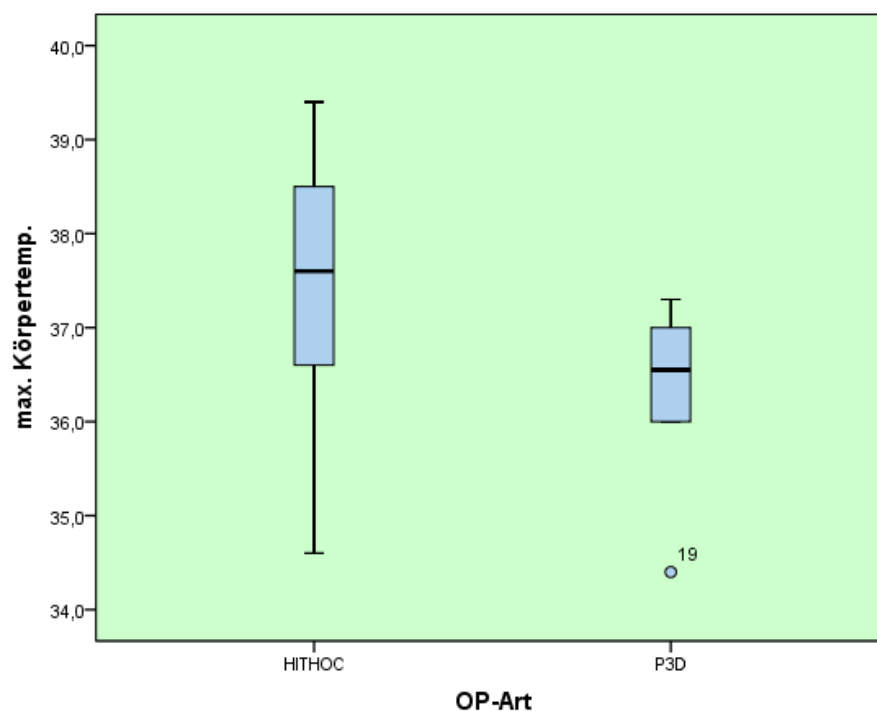


Abbildung 5.4.a: Vergleich der intraoperativen Körpertemperatur im Boxplot in °C

5.5. Patientenverweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus insgesamt

Die Patienten beider Gruppen bleiben nicht signifikant unterschiedlich lang auf der Intensivstation. Der Aufenthalt im Krankenhaus hingegen unterscheidet sich tendenziell signifikant auf einem Signifikanzniveau von 0,059 mit 27 Tagen nach HITHOC zu 34,2 Tagen nach P3D.

Der postoperative Aufenthalt in der Klinik unterscheidet sich signifikant mit 19,9 Tagen nach HITHOC zu 28,1 Tagen nach P3D.

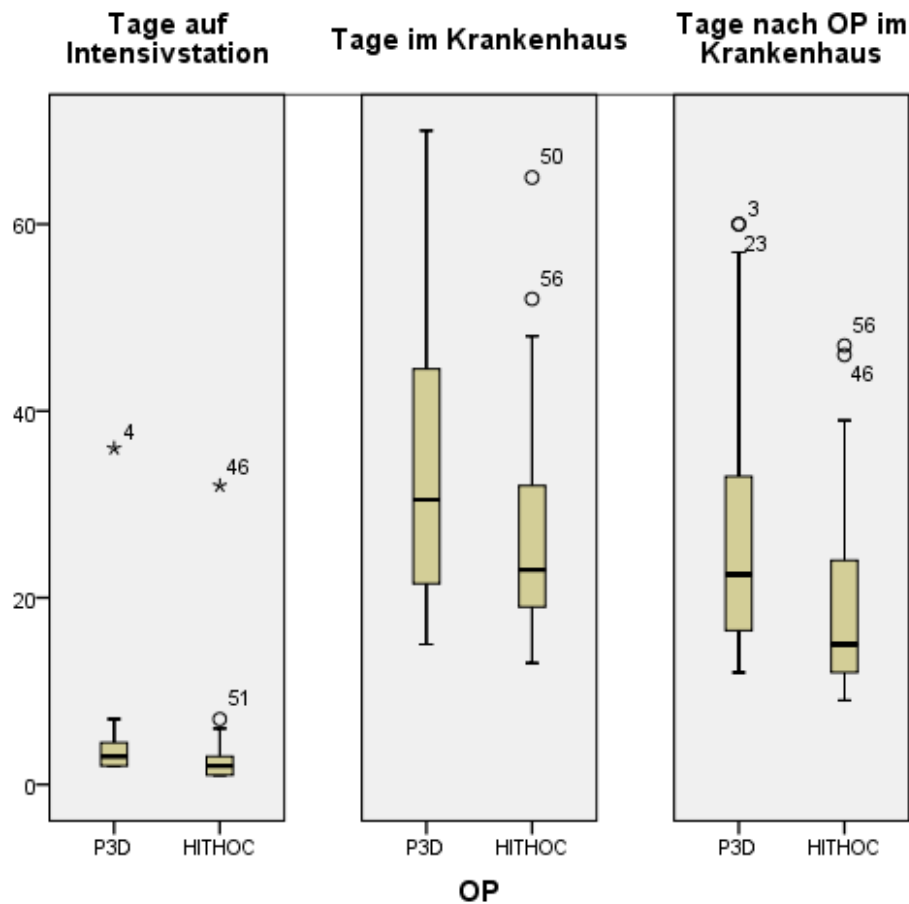


Abbildung 5.5.a: Boxplot, Vergleich der Verweildauer der Patienten in Tagen

5.6. Komplikationen intraoperativ

Der intraoperative transfusionspflichtige Blutverlust ist in der P3D-Gruppe 1,6-fach so hoch wie in der HITHOC-Gruppe, so dass signifikant mehr Blutkonserven benötigt werden.

Die intraoperativen Komplikationen unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Rate der intraoperativen Komplikationen liegt in beiden Gruppen bei etwa einem Drittel der Patienten (Abbildung 5.6.b).

	OP-Art	N	Mittelwert (ml/Stück)	T-Test Sig. (2-seitig)
Blutverlust	HITHOC	28	853,57	0,002
	P3D	27	1355,56	
intraoperative EKs	HITHOC	19	1,68	0,005
	P3D	28	2,82	

Tabelle 5.6.a: Vergleich der intraoperativen Blutverluste und EK-Gaben

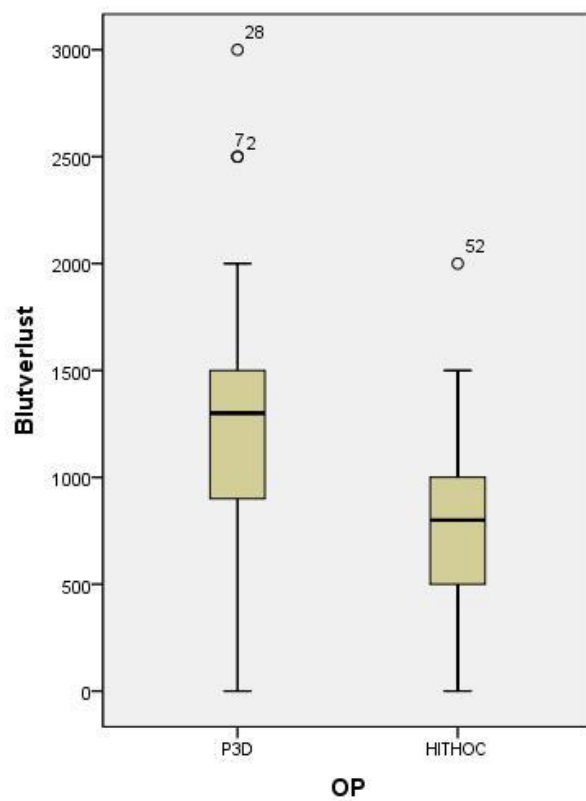


Abbildung 5.6.a: Boxplot, Vergleich des intraoperativen Blutverlustes in ml

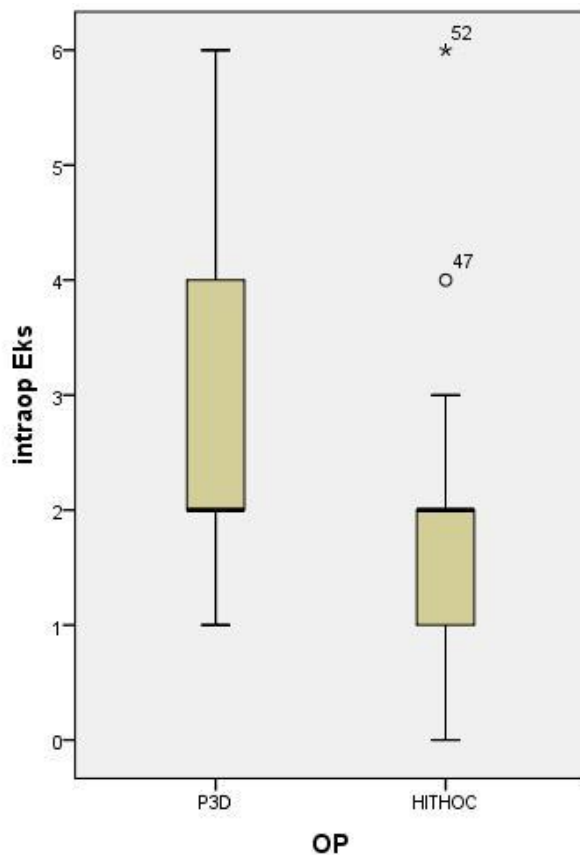


Abbildung 5.6.b: Boxplot, Vergleich der intraoperativen Gabe von Erythrozytenkonzentraten

Als andere Komplikationen gelten Komplikationen wie der Übertritt der Chemotherapie-Flüssigkeit in den Tubus:

	Signifikanzniveau nach Chi ²	OP-Art			
		HITHOC		P3D	
		Anzahl	%	Anzahl	%
intraoperative Blutungskomplikation mit Gabe von Blutkomponenten (FFP und Humanalbumin)	0,171	4	14%	8	29%
intraoperative cardiale Komplikationen	0,98	1	3%	1	4%
andere intraoperative Komplikationen	0,8	3	10%	0	0%

Tabelle 5.6.b: Vergleich der intraoperativen Komplikationen

5.7. Komplikationen postoperativ

Die wichtigsten postoperativen Komplikationen sind im Folgenden aufgeführt.

	OP-Art				Sig.-niveau im Chi²-Test
	HITHOC		P3D		
	Anzahl	%	Anzahl	%	
postoperative cardiale Komplikation	12	41%	15	54%	0,357
postoperative respiratorische Komplikation	9	31%	2	7%	0,022
postoperative Fistelung, Pneumothorax	10	34%	5	18%	0,154
postoperative intestinale Komplikation	7	24%	5	18%	0,561
postoperative neurologische Komplikationen	4	14%	5	18%	0,674
postoperative Anämie	5	17%	3	11%	0,478
Serothorax	5	17%	5	18%	0,951
postoperative Wundheilungsstörung	2	7%	1	4%	0,574
postoperative steigende Entzündungsparameter / Infektion	5	17%	7	25%	0,473
andere postoperative Komplikationen	6	21%	7	25%	0,698
postoperatives Organversagen / -fehlfunktionen	1	3%	3	11%	0,283

Tabelle 5.7.a: Vergleich der postoperativen Komplikationen

Andere postoperative Komplikationen sind Mediastinalshift (5 Patienten in der P3D-Gruppe), Aszites, Anasarka, erhöhter Schmerzmittelbedarf, tiefe Venenthrombosen, Katecholaminpflicht.

	Sig.-niveau nach Chi ²	OP-Art			
		HITHOC		P3D	
		Anzahl	%	Anzahl	%
postoperative Antibiose	0,786	6	21%	5	18%
postoperative respiratorische Unterstützung (NIV und Intubation)	0,525	6	21%	4	14%
postoperative cardiale Intervention (medikamentös u. a.)	0,490	6	21%	8	29%
postoperative operative Intervention	0,022	3	10%	10	36%
postoperative Katecholaminpflichtigkeit	0,208	2	7%	5	18%
postoperative verlängerte Drainagenbehandlung	0,698	6	21%	7	25%
postoperative Gabe von Blutbestandteilen	0,764	9	31%	18	64%

Tabelle 5.7.b: Vergleich der postoperativen Behandlungen

Die postoperativen respiratorischen Komplikationen, wie Pneumonie und Aspiration, treten in der HITHOC-Gruppe signifikant häufiger auf.

Die postoperativen operativen Interventionen, im Rahmen des stationären Aufenthalts, sind signifikant häufiger in der P3D-Gruppe.

5.8. Poststationäre Komplikationen und Behandlungen

Die poststationären Komplikationen sollen hier aufgeführt werden. Erwähnenswert ist, dass Bronchusstumpfsuffizienzen und Höhleninfekte nicht nach HITHOC auftreten können, daher wurde das Signifikanzniveau nicht angegeben.

In Bezug auf die anderen poststationären Komplikationen und Behandlungen, also operative Eingriffe und Punktionen, unterscheiden sich die beiden Gruppen kaum.

	Sig.-niveau nach Chi ²	OP-Art			
		HITHOC		P3D	
		Anzahl	%	Anzahl	%
Poststationäre Spätinfekte		0	0%	5	18%
Poststationäre Bronchusstumpfansuffizienzen		0	0%	2	8%
Poststationäre Revisionen und Operationen	0,971	2	6%	2	7%
Pleura- und Aszitespunktionen	0,283	1	3%	3	11%

Tabelle 5.8.a: Vergleich der poststationären Komplikationen und Behandlungen

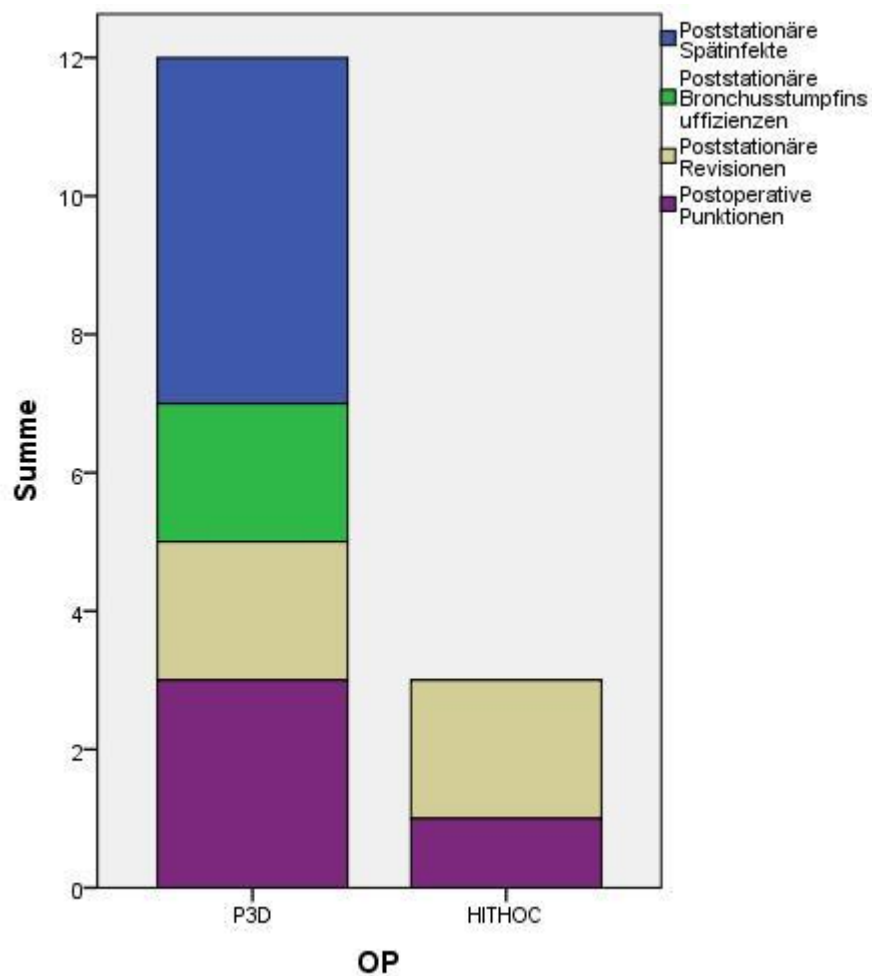


Abbildung 5.8.a: Balkendiagramm, Vergleich der absoluten poststationären Komplikationen und Behandlungen

5.9. Veränderung der Lungenfunktion

Sowohl VC, als auch FEV1 sind bei beiden Gruppen postoperativ gegenüber präoperativ gesunken. Dabei sinken die VC und die FEV1 in der Gruppe P3D signifikant stärker als in der HITHOC-Gruppe, dies liegt an der Entfernung eines Lungenflügels.

Mit einem Signifikanzniveau von 0,069 erreicht die „Veränderung der FEV1“ ein tendenziell signifikantes Niveau, das heißt, dass in der P3D-Gruppe mehr Patienten eine postoperativ schlechtere FEV1 haben als Patienten in der HITHOC-Gruppe.

3 Patienten der HITHOC-Gruppe und 1 Patient der P3D-Gruppe zeigen postoperativ eine verbesserte FEV1. Eine verbesserte VC findet man einmalig in der HITHOC-Gruppe.

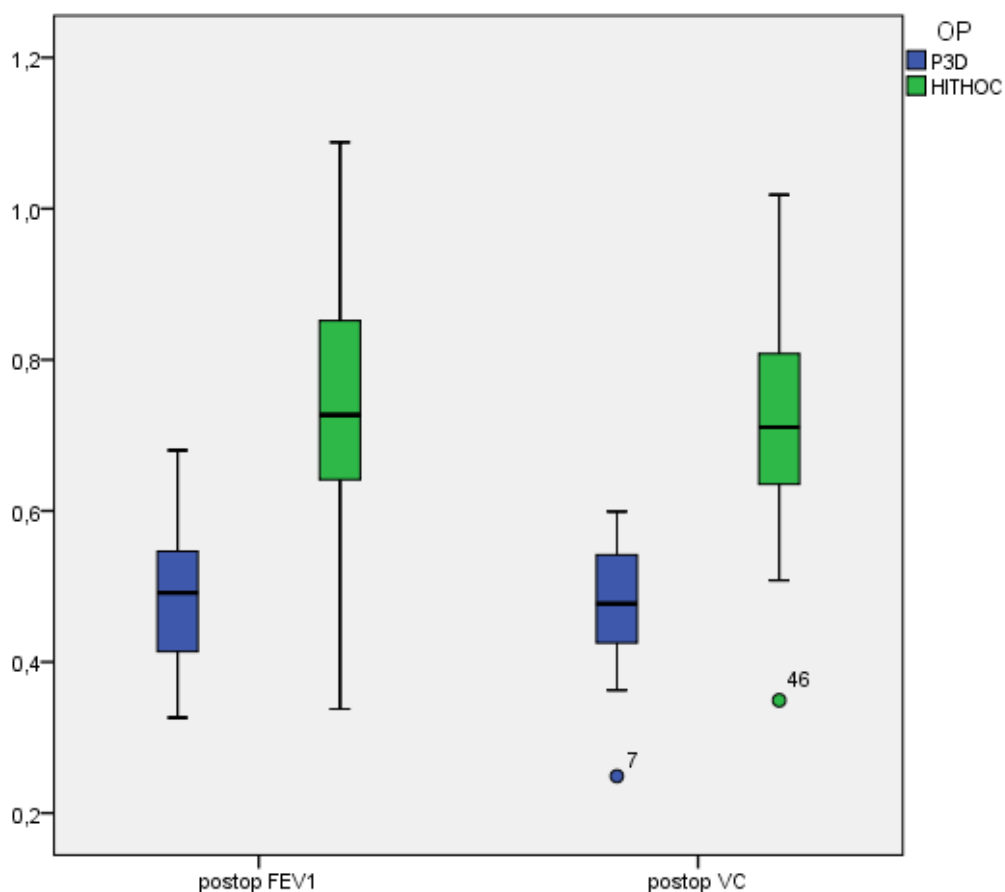


Abbildung 5.9.a: Boxplot, Vergleich der postoperativen Lungenfunktion

5.10. Eventfreies Überleben und Gesamtüberleben

Als Event werden Rezidive und Progresse definiert, die radiologisch oder aber durch erneutes Auftreten einer B-Symptomatik in Erscheinung treten und durch den behandelnden Arzt als solche benannt wurden. Events sind ebenfalls tumorbedingte Punktionen, Interventionen und Todesfälle. Ausgewertet wird das jeweils frühest eingetretene und dokumentierte Event. Das Gesamtüberleben endet mit dem Tod. In den untersuchten Gruppen gab es ausschließlich tumorbedingte Todesfälle.

Im Folgenden sollen das Überleben der Gruppen HITHOC im Vergleich zu P3D und die Gruppen der 40-69-jährigen der HITHOC im Vergleich zu P3D untersucht werden.

Für das eventfreie und das Gesamtüberleben mussten 2 Zensuren durchgeführt werden. Dabei handelt es sich um einen Patienten, der im Rahmen der postoperativen Sterblichkeit ausgewertet wird. Ein weiterer Patient war retrospektiv nicht operabel, also im Stadium 4.

Als unabhängige Variable werden folgende eingesetzt:

Radiatio

Chemotherapie (gesamt, adjuvant, neoadjuvant)

Geschlecht

Stadium der Erkrankung

Histologie

R-Status

Altersgruppen

Für alle durchgeführten Berechnungen stehen Kaplan-Meier-Kurven und die dazugehörigen Schätzer und Vergleiche der Kurven zur Verfügung.

5.10.1. nach OP

Patienten, die mittels P3D operiert wurden, zeigen mit 1262 Tagen ein signifikant höheres eventfreies Überleben ab Erstdiagnose, als Patienten, die mittels HITHOC behandelt wurden. Diese bleiben im Schnitt nur 293 Tage eventfrei. Die Referenzgruppe der 40 bis 69-jährigen zeigt ein ähnliches Verhalten mit 759 zu 246 Tagen.

Ab Operation bleibt die Gesamtgruppe der P3D-Behandelten mit 588 Tagen signifikant länger eventfrei als die Gesamtgruppe der HITHOC-Patienten mit 199 Tagen. Auch hier zeigt die Referenzgruppe einen ebenfalls signifikanten Unterschied mit mittleren eventfreien Zeiten von 773 zu 222 Tagen.

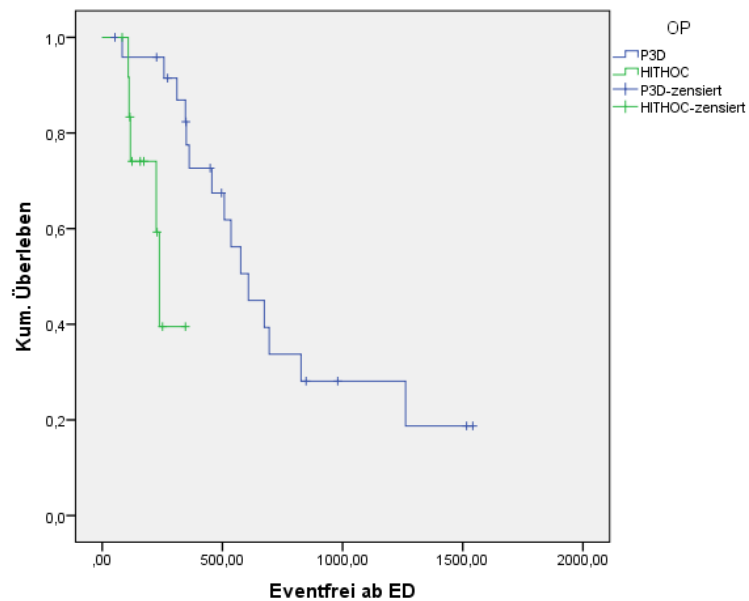


Abbildung 5.10.1.a: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Erstdiagnose der 40- bis 69-jährigen

Bezüglich des Gesamtüberlebens ergibt sich bei Patienten der Gesamt- und der Referenzgruppe nach P3D kein signifikanter Unterschied zur HITHOC sowohl bezogen auf die Erstdiagnose als auch auf die Operation.

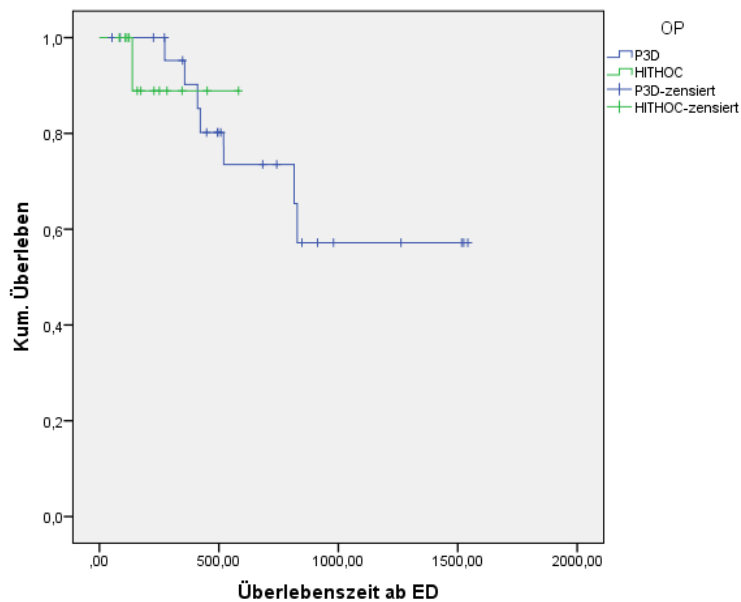


Abbildung 5.10.1.b: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der 40- bis 69-jährigen

5.10.2. nach OP und Altersgruppe

Patienten nach P3D im Alter von 40-49 Jahren zeigen ab Erstdiagnose ein mittleres eventfreies Überleben von 346 Tagen und unterscheiden sich damit signifikant von Patienten gleicher Behandlung im Alter von 60-69 Jahren (976 Tage). Patienten im Alter von 60-69 Jahren zeigen mit 976 Tagen ein signifikant höheres eventfreies Überleben als Patienten im 8. Lebensjahrzehnt mit 353 Tagen. Patienten im Alter von 50-59 Jahren nach P3D unterscheiden sich mit 658 Tagen eventfreien Überlebens ab Erstdiagnose nicht signifikant von anderen Gruppen derselben Behandlung.

Im Vergleich zwischen den Behandlungen zeigen einzig Patienten im 7. Lebensjahrzehnt nach P3D ein signifikant höheres eventfreies Überleben als nach HITHOC.

Patienten nach HITHOC der verschiedenen Altersgruppen unterscheiden sich untereinander nicht signifikant im eventfreien Überleben ab Erstdiagnose. Dabei zeigen Patienten im 5. Lebensjahrzehnt ein eventfreies Überleben von 217 Tagen, mit 60-69 Jahren 197 Tage, mit 70-79 Jahren 217 Tage und im 9. Lebensjahrzehnt eine mittlere eventfreie Zeit von 293 Tagen.

Für das eventfreie Überleben ab OP zeigen sich ähnliche Signifikanzen. Hier ergeben sich folgende mittlere eventfreie Zeiten:

40-49 Jahre	nach	P3D	189,000 Tage
50-59 Jahre	nach	P3D	490,602 Tage
	nach	HITHOC	200,250 Tage
60-69 Jahre	nach	P3D	839,646 Tage
	nach	HITHOC	158,500 Tage
70-79 Jahre	nach	P3D	232,000 Tage
	nach	HITHOC	191,757 Tage
80-89 Jahre	nach	HITHOC	274,000 Tage

Von der P3D profitieren insbesondere Patienten im 7. Lebensjahrzehnt bezüglich des Gesamtüberlebens. Diese überleben signifikant länger als Patienten im 5. und im 8. Lebensjahrzehnt. Patienten im 8. Lebensjahrzehnt sind die einzige analysierte Gruppe, die im Mittel ein besseres Überleben nach HITHOC zeigen als nach P3D mit 600 zu 549 Tagen nach Erstdiagnose. Insbesondere ab Operation ist der Überlebensunterschied signifikant (563 Tage nach HITHOC zu 428 Tage nach P3D).

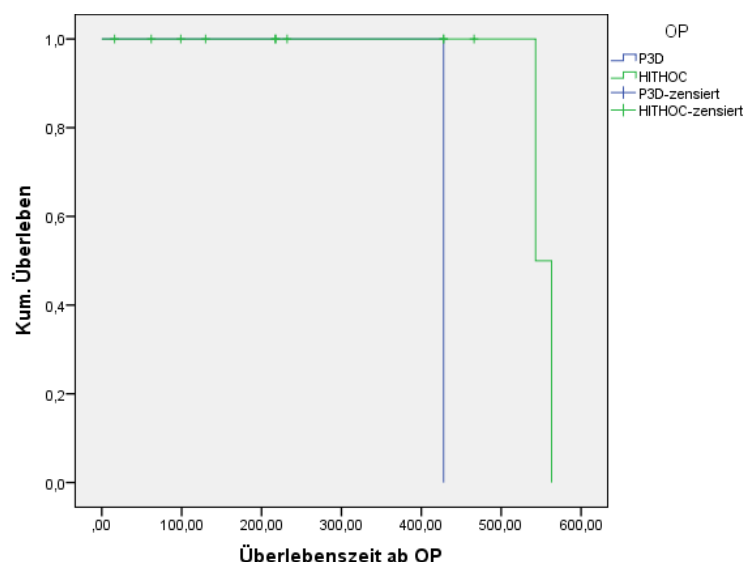


Abbildung 5.10.2.a: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben ab Operation der Patienten im 8. Lebensjahrzehnt

5.10.3. nach OP und Geschlecht

Frauen weisen in dieser Studie keinen signifikanten eventfreien Überlebensvorteil gegenüber Männern auf. Männer hingegen zwischen 40 und 69 Jahren (589 Tage) zeigen nach P3D einen zunehmenden, jedoch nicht signifikanten Überlebensvorteil bezüglich des eventfreien Überlebens gegenüber Frauen (414 Tage).

Signifikant kürzer überleben Männer aller Altersgruppen eventfrei nach HITHOC in Bezug auf das Operationsdatum als nach P3D mit 232 Tagen gegenüber 773 Tagen im Mittel.

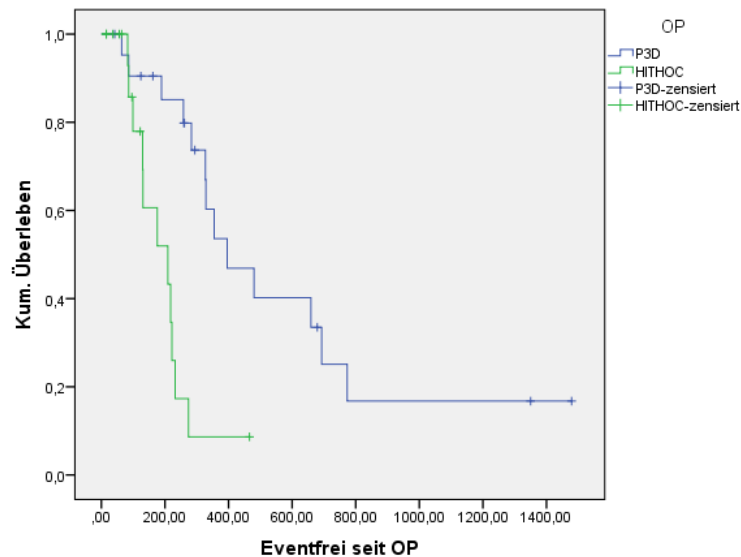


Abbildung 5.10.3.a: Kaplan-Meier-Kurve, Vergleich des eventfreien Überlebens ab Operation männlicher Patienten aller Altersgruppen

Zu erwähnen ist hier, dass das eventfreie Überleben von Frauen aller Altersgruppen nach HITHOC sich dem eventfreien Überleben von Männern anpasst, bezüglich Erstdiagnose und Operation. Diese Anpassung ist nach P3D nicht zu erkennen.

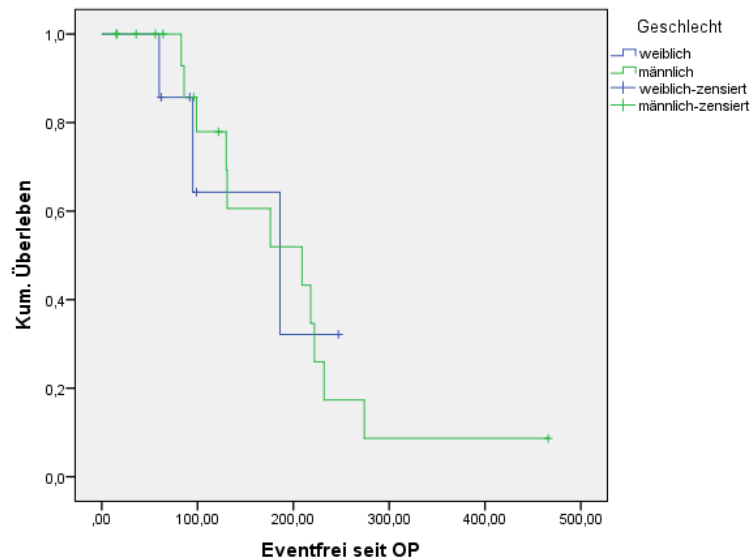


Abbildung 5.10.3.b: Kaplan-Meier-Kurve, Vergleich des eventfreien Überlebens ab Operation Patienten aller Altersgruppen nach HITHOC in Abhängigkeit vom Geschlecht

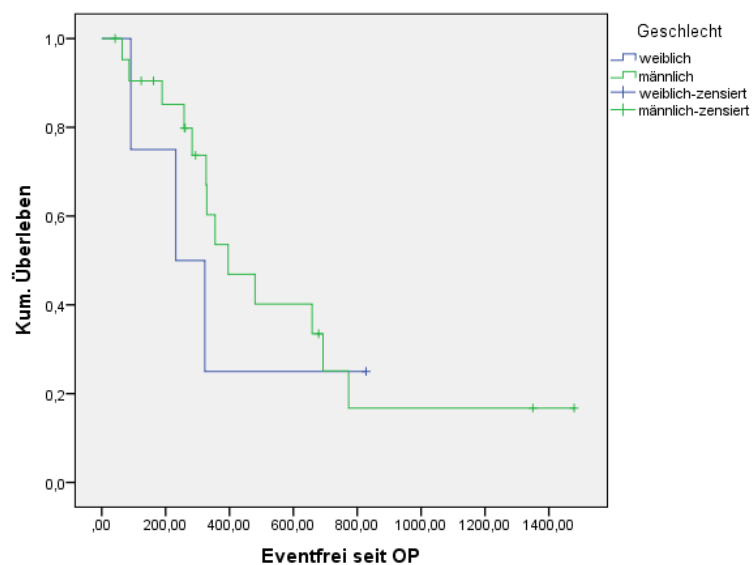


Abbildung 5.10.3.c: Kaplan-Meier-Kurve, Vergleich des eventfreien Überlebens ab Operation Patienten aller Altersgruppen nach P3D in Abhängigkeit vom Geschlecht

Frauen der Gesamtgruppe nach HITHOC (388 Tage) zeigen ein signifikant schlechteres Überleben nach Erstdiagnose als Männer (638 Tage).

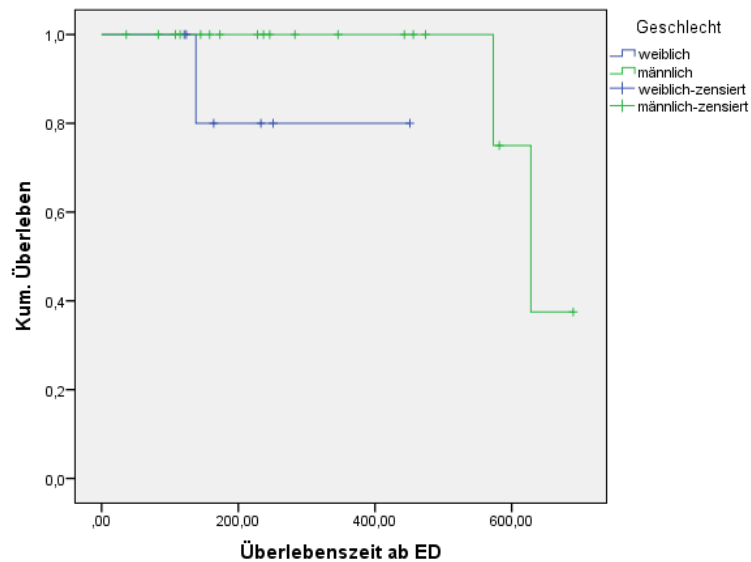


Abbildung 5.10.3.d: Kaplan-Meier-Kurve, Vergleich des Gesamtüberlebens ab Erstdiagnose Patienten aller Altersgruppen nach HITHOC in Abhängigkeit vom Geschlecht

Zwischen den Gruppen nach P3D zeigen sich keine eindeutigen, statistisch signifikanten Vorteile in Bezug auf das Geschlecht, sowohl nach Operation als auch ab Erstdiagnose.

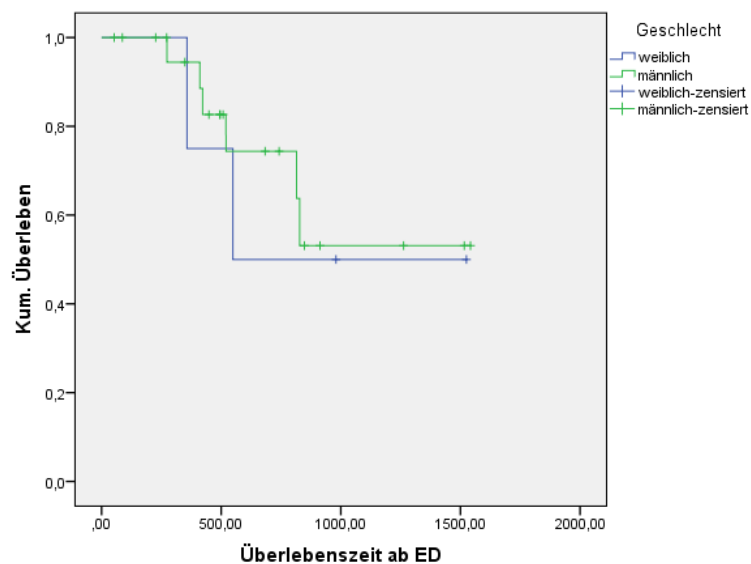


Abbildung 5.10.3.e: Kaplan-Meier-Kurve, Vergleich des Gesamtüberlebens ab Erstdiagnose Patienten aller Altersgruppen nach P3D in Abhängigkeit vom Geschlecht

Das ungünstigste Überleben zeigen hier also Patientinnen nach HITHOC (388 Tage in der Gesamtgruppe ab Erstdiagnose und 375 Tage ab OP).

5.10.4. nach OP und Histologie

Bezogen auf die Erstdiagnose und auch auf die Operation zeigt sich bei allen histologischen Subtypen der Gesamt- und Referenzgruppe ein signifikanter Vorteil für Patienten nach P3D bezüglich eventfreien Überlebens. Hier profitieren insbesondere Patienten mit epithelialem Typ.

Die Histologie des Tumors ist insbesondere bei Patienten der P3D-Gruppe relevant und statistisch ein signifikanter Einflussfaktor für das Überleben ab Erstdiagnose.

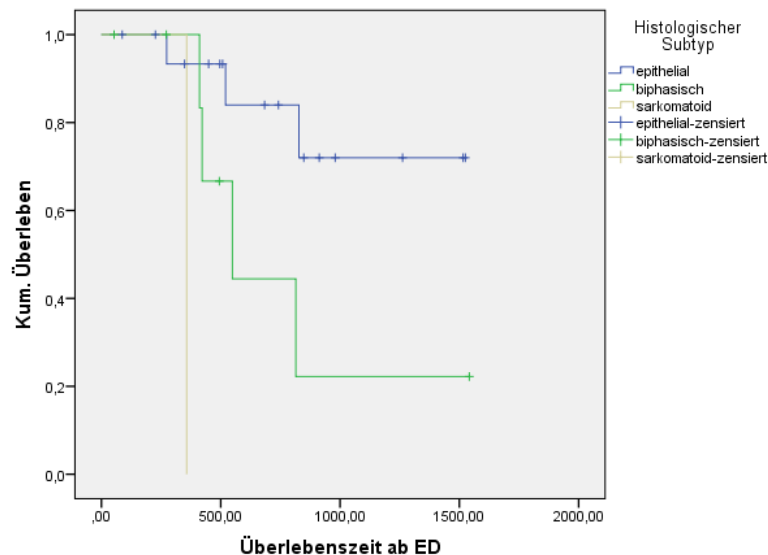


Abbildung 5.10.4.a: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose aller Patienten nach P3D in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

Patienten mit einem epithelialen Subtyp überleben somit signifikant länger als Patienten mit biphasischem oder sarkomatoidem Subtyp. Bei Patienten, die mittels HITHOC behandelt wurden, ist der histologische Typ im vorliegenden Kollektiv bei sehr geringer Patientenzahl mit nicht epithelialem Subtyp nicht statistisch relevant mit einem Signifikanzniveau von 0,506. Patienten mit epithelialem Subtyp überleben demnach nach Diagnosestellung im Gesamtkollektiv nach HITHOC 603 Tage. Für den biphasischen Typ kann auf Grund fehlender Todesfälle im Beobachtungszeitraum kein Schätzer angegeben werden.

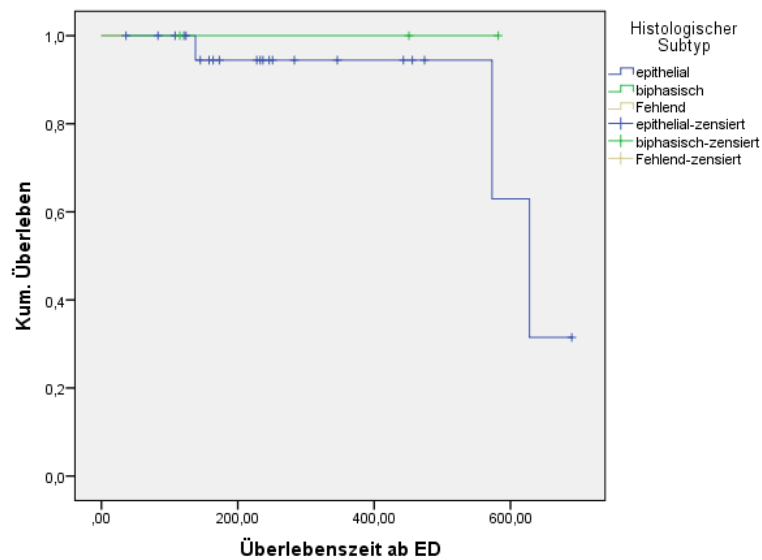


Abbildung 5.10.4.b: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose aller Patienten nach HITHOC in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp

5.10.5. nach OP und Stadium

Patienten der Referenzgruppe im Stadium Ib profitieren signifikant von der P3D mit einer eventfreien Zeit ab Erstdiagnose von 827 Tagen gegenüber 225 Tagen nach HITHOC.

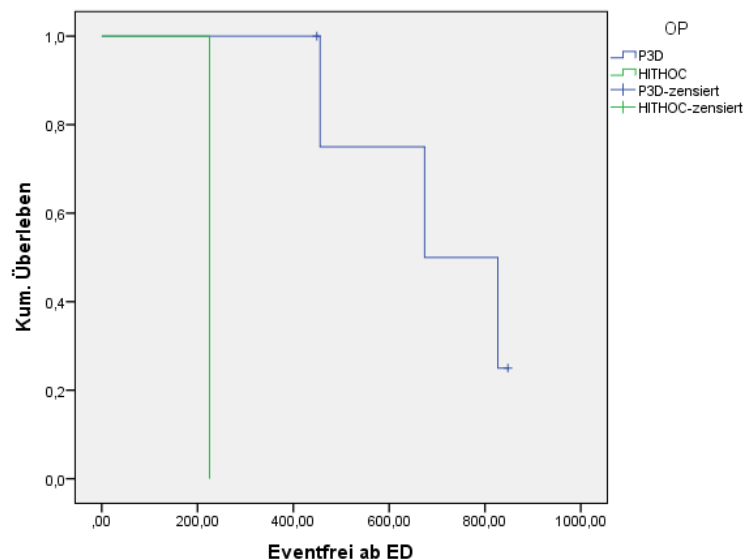


Abbildung 5.10.5.a: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Erstdiagnose der Patienten zwischen 40 und 69 Jahren im Stadium Ib

Für das gesamte Kollektiv für die Stadien Ib und III gilt eine signifikant längere eventfreie Zeit ab Erstdiagnose nach EPP (Stadium Ib mit 701 Tagen und Stadium III mit 624 Tagen) im Vergleich zur HITHOC (Stadium Ib mit 198 Tagen und Stadium III mit 241 Tagen).

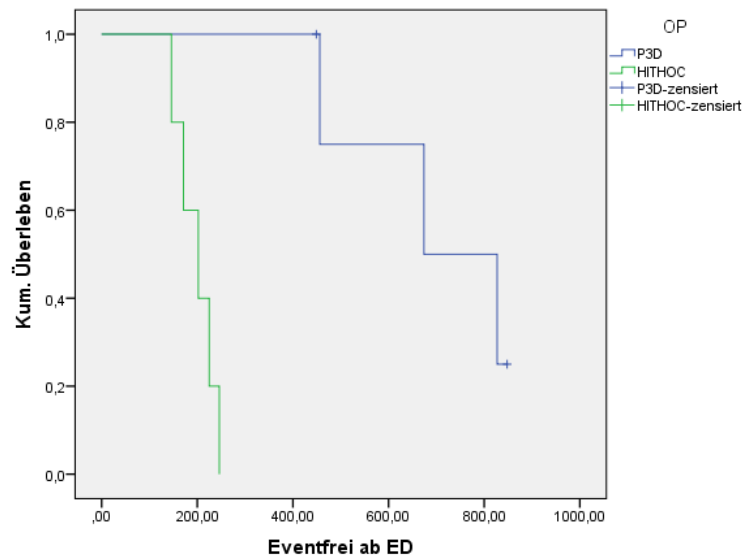


Abbildung 5.10.5.b: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Erstdiagnose aller Patienten im Stadium Ib

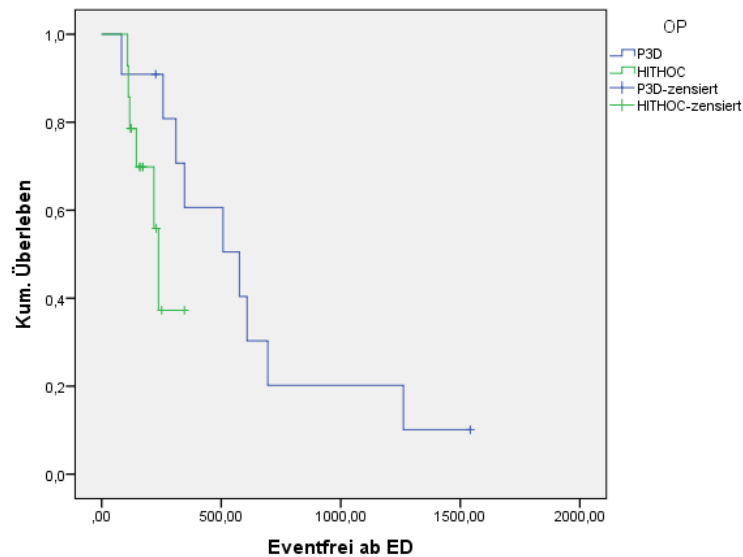


Abbildung 5.10.5.c: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Erstdiagnose aller Patienten im Stadium III

Fasst man die Tumorstadien wie oben beschrieben in Patienten Stadium I und Patienten höherer Stadien zusammen, zeigen alle Patienten der Gesamt- und

Referenzgruppe einen signifikanten Überlebensvorteil bezüglich der Eventfreiheit nach P3D (701 Tage Stadium1 nach P3D und 704 Tage der höheren Stadien nach P3D – 199 Tage Stadium1 nach HITHOC und 285 Tage der höheren Stadien nach HITHOC, jeweils ab Erstdiagnose im Gesamtkollektiv).

Eben dies gilt für das eventfreie Überleben auch ab dem Operationszeitpunkt.

Das Tumorstadium hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben ab Erstdiagnose. In den höheren Stadien zeigt sich ein nicht signifikanter Überlebensvorteil für Patienten nach P3D. Dies gilt auch für das Überleben ab dem Operationszeitpunkt.

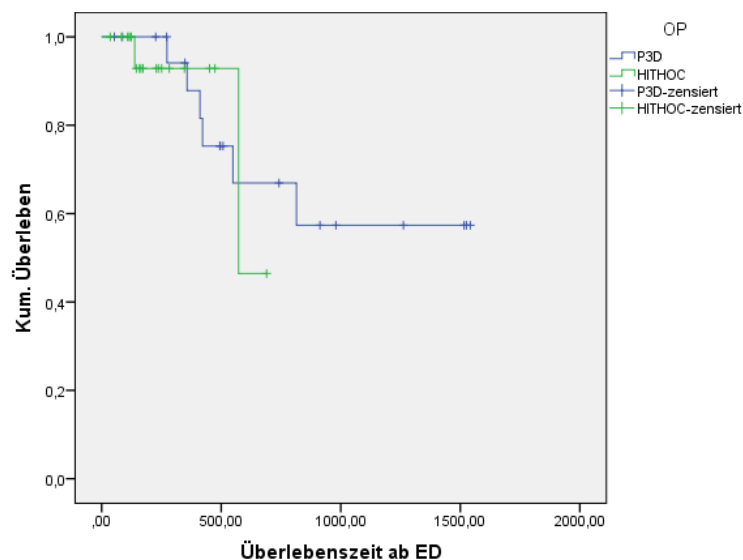


Abbildung 5.10.5.d: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose aller Patienten in den zusammengefassten Stadien II, III und IV

5.10.6. nach OP und Resektionsstatus

Ab Erstdiagnose zeigen Patienten, deren Tumor makroskopisch vollständig entfernt werden konnte, ein signifikant besseres eventfreies Überleben nach P3D als nach HITHOC. Diese Unterschiede erstrecken sich auf das gesamte Kollektiv genauso wie auf die Referenzgruppe.

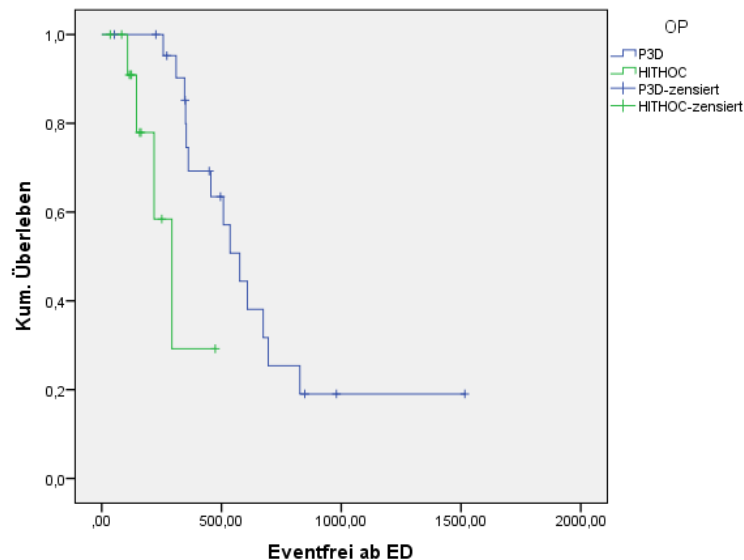


Abbildung 5.10.6.a: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Erstdiagnose aller Patienten in den zusammengefassten Gruppen R0 und R1

Ab Operation bleiben vollständig (R0) resezierte Patienten nach P3D signifikant länger mit 326 Tagen gegenüber 209 Tagen nach HITHOC in der Gesamtgruppe eventfrei.

Insbesondere nach HITHOC ist eine Abhängigkeit der Zeit des eventfreien Überlebens vom Resektionsstatus nach Operation zu erkennen. Dies gilt für die Gesamtgruppe genauso wie für die Referenzgruppe (über 200 Tage ab OP in der Gruppe der R0- und R1-resezierten der Gesamtgruppe nach HITHOC und 118 Tage der R2-resezierten).

Rx-resezierte zeigen nach HITHOC in der Referenzgruppe das beste Überleben mit 220 Tage (78 Tage R2-resezierte, 173 Tage R1-resezierte) und in der Gesamtgruppe ein Überleben weit besser als R2-resezierte mit 171 Tagen zu 118 Tagen. Die Unterschiede sind nicht signifikant.

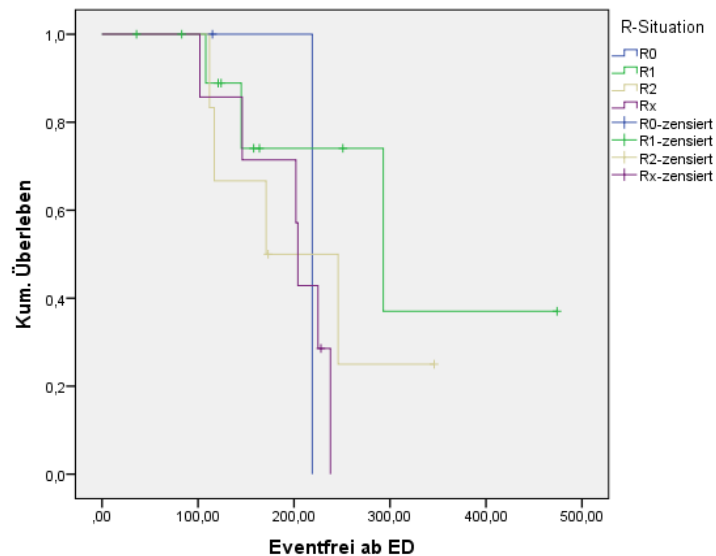


Abbildung 5.10.6.b: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Erstdiagnose aller Patienten nach HITHOC entsprechend R-Situation

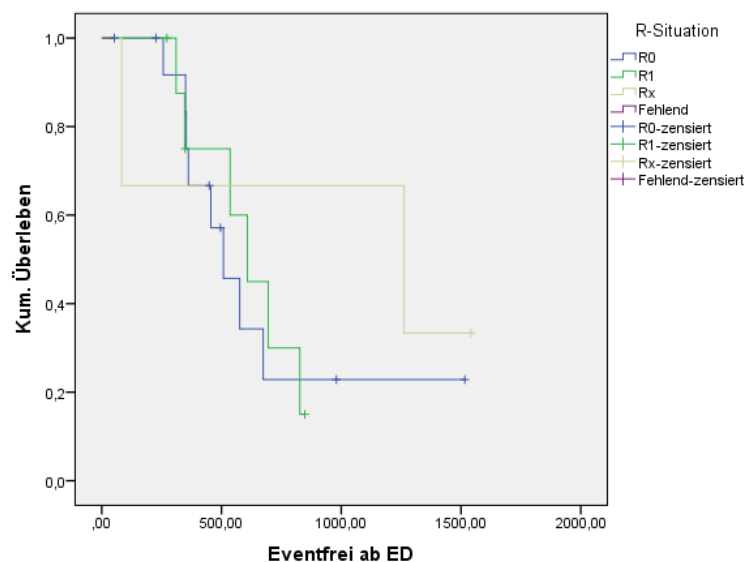


Abbildung 5.10.6.c: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Erstdiagnose aller Patienten nach P3D entsprechend R-Situation

Patienten nach HITHOC profitieren im Gesamtüberleben (nicht signifikant) von einer makroskopisch kompletten Resektion des Tumorgewebes und einer guten Zytoreduktion. Patienten, die makroskopisch und mikroskopisch vollständig reseziert wurden, profitieren von einer HITHOC (563 Tage) ebenso wie von einer P3D (906 Tage) ohne signifikanten Unterschied zwischen den Operationsverfahren.

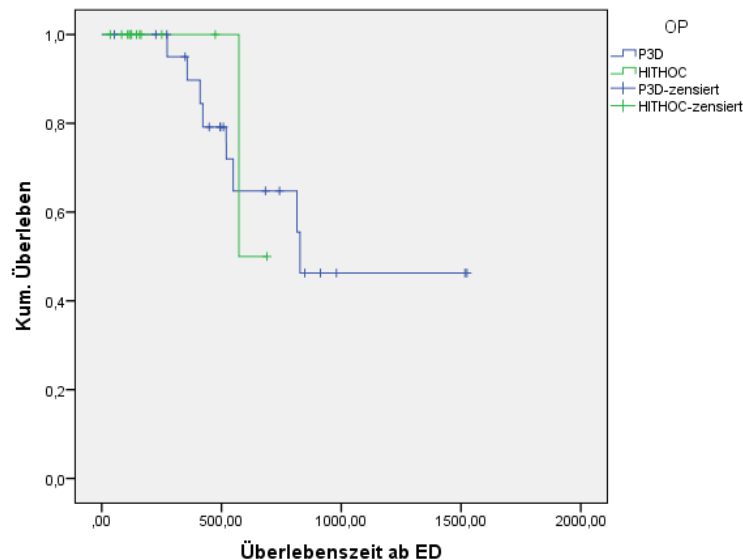


Abbildung 5.10.6.d: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose aller Patienten nach makroskopisch kompletter Resektion

Patienten nach P3D zeigen keine wesentlichen Überlebensvorteile in Abhängigkeit von der R-Situation (R0, R1 und Rx). Das Kollektiv umfasst keine Patienten, bei denen im OP-Bericht im Rahmen einer P3D von makroskopisch zurückgelassenem Tumorgewebe berichtet wurde (R2-Resektion).

5.10.7. nach OP und Radiatio

Patienten, die eine postoperative Stichkanalbestrahlung und Bestrahlung der Operationsnarbe erhalten haben, überleben ab Erstdiagnose nach P3D signifikant länger ohne Event in der Gesamtgruppe (737 Tage) und der Referenzgruppe als Patienten nach HITHOC (277 Tage in der Gesamtgruppe). Keinen Unterschied macht die postoperative Radiatio für Patienten nach HITHOC ab Erstdiagnose bzw. ab dem Operationszeitpunkt.

Die Radiatio bringt Patienten, die mittels HITHOC behandelt werden einen nicht signifikanten Überlebensvorteil mit 624 Tagen gegenüber 573 Tagen ohne Radiatio. Für Patienten nach P3D liegen zu wenige Daten für einen Vergleich vor.

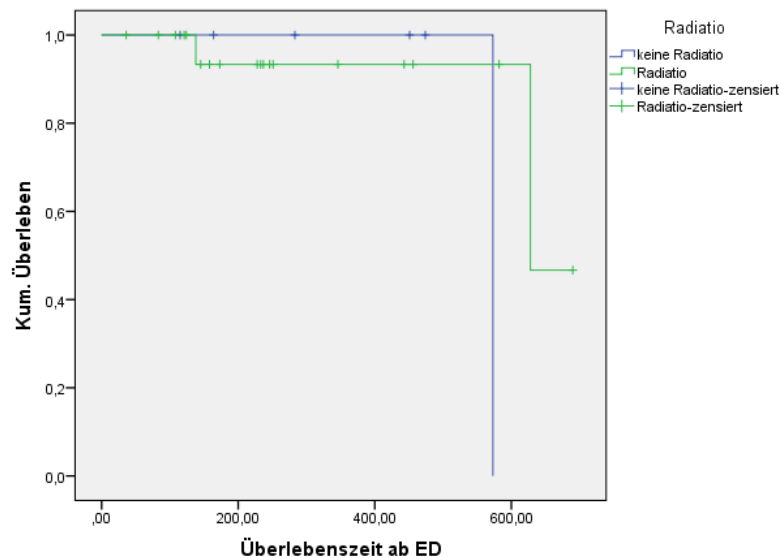


Abbildung 5.10.7.a: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose aller Patienten nach HITHOC mit und ohne postoperative Radiatio

5.10.8. nach OP und neoadjuvante Chemotherapie

Eine neoadjuvante Chemotherapie bringt in keinem Fall ein signifikant verbessertes eventfreies Überleben. Die P3D ist in der Gesamtgruppe der Patienten im eventfreien Überleben ab Erstdiagnose der HITHOC überlegen vorzugsweise nach neoadjuvanter Chemotherapie mit 736 Tagen zu 209 Tagen. In der Referenzgruppe ist keine Signifikanz nachweisbar.

Nach Operation weisen Patienten der Gesamtgruppe, die keine neoadjuvante Chemotherapie erhielten und mittels P3D behandelt wurden, ein signifikant besseres eventfreies Überleben auf als Patienten nach HITHOC mit 695 zu 202 Tagen. Ab Operation bringt die neoadjuvante Chemotherapie keinen signifikanten Vorteil bei beiden Gruppen.

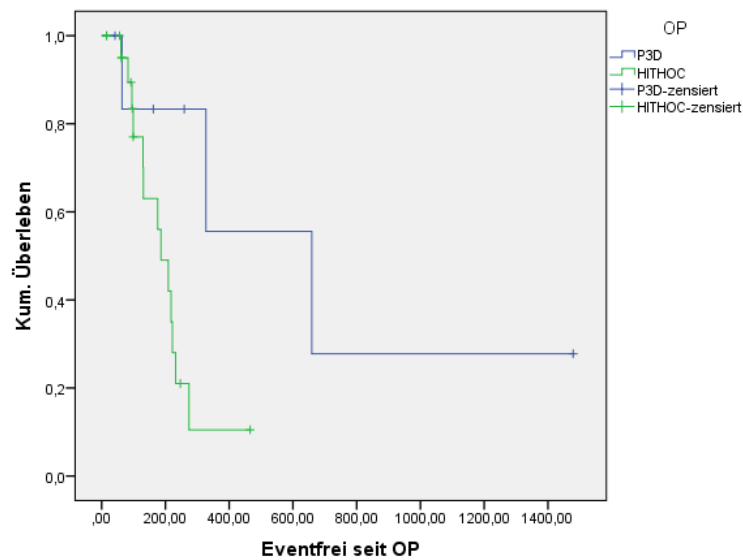


Abbildung 5.10.8.a: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Operation aller Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie

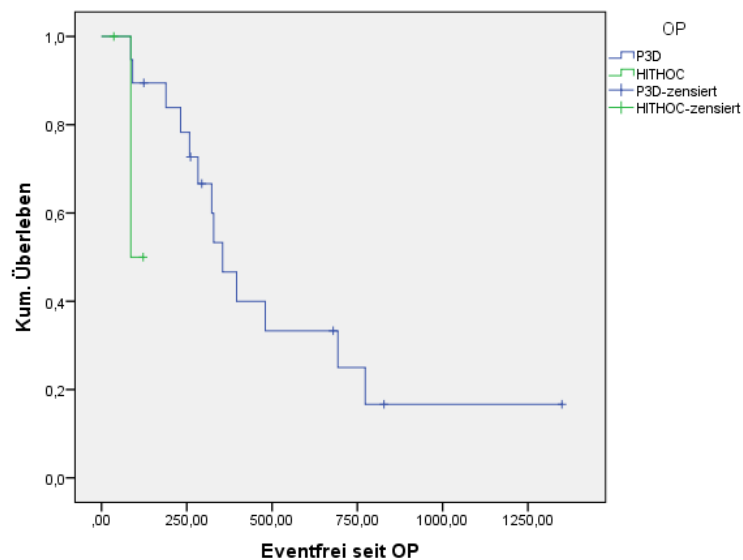


Abbildung 5.10.8.b: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Operation aller Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie

Wie auch für das eventfreie Überleben gilt, dass das Fehlen einer neoadjuvanten Chemotherapie einen nicht signifikanten Überlebensvorteil bietet. Dieser Vorteil ist insbesondere in der Gruppe P3D ersichtlich. Dies gilt für die Referenzgruppe genauso wie für die Gesamtgruppe, sowie ab Erstdiagnose als auch ab Operation.

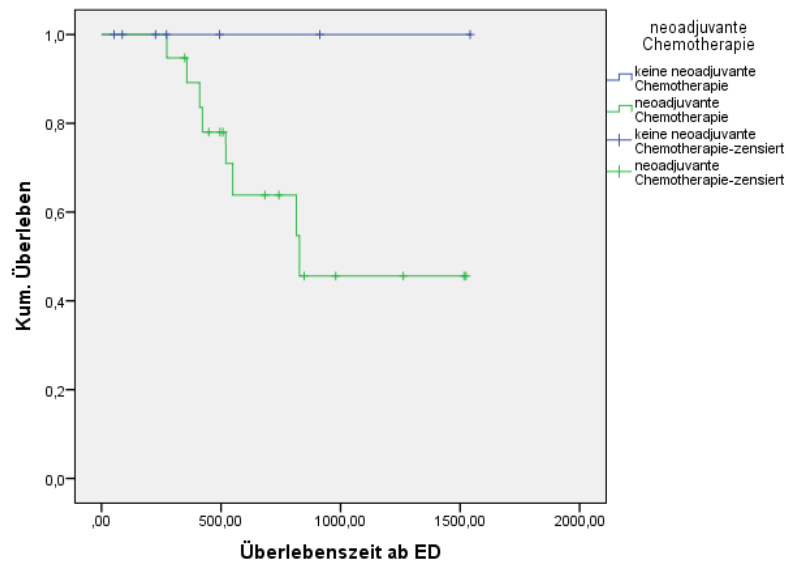


Abbildung 5.10.8.c: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose aller Patienten nach P3D in Abhängigkeit von neoadjuvanter Chemotherapie

5.10.9. nach OP und adjuvante Chemotherapie

Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, weisen nach P3D ein signifikant besseres eventfreies Überleben ab Erstdiagnose (551 Tage in der Gesamtgruppe) auf als nach HITHOC (204 Tage in der Gesamtgruppe) sowohl in der Gesamt- als auch in der Referenzgruppe.

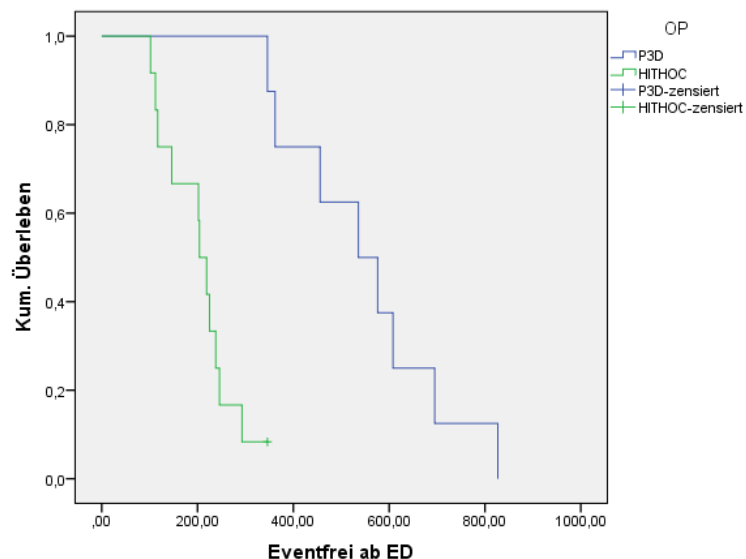


Abbildung 5.10.9.a: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Erstdiagnose aller Patienten nach adjuvanter Chemotherapie

Es zeigt sich jedoch ein nicht signifikanter Vorteil in allen Gruppen bezüglich des eventfreien Überlebens für Patienten, die keine adjuvante Chemotherapie erhalten (in der Gesamtgruppe 892 zu 551 Tage nach P3D und 357 zu 204 Tagen nach HITHOC im Vergleich ohne und mit adjuvanter Chemotherapie). Gleiches gilt ab Operation.

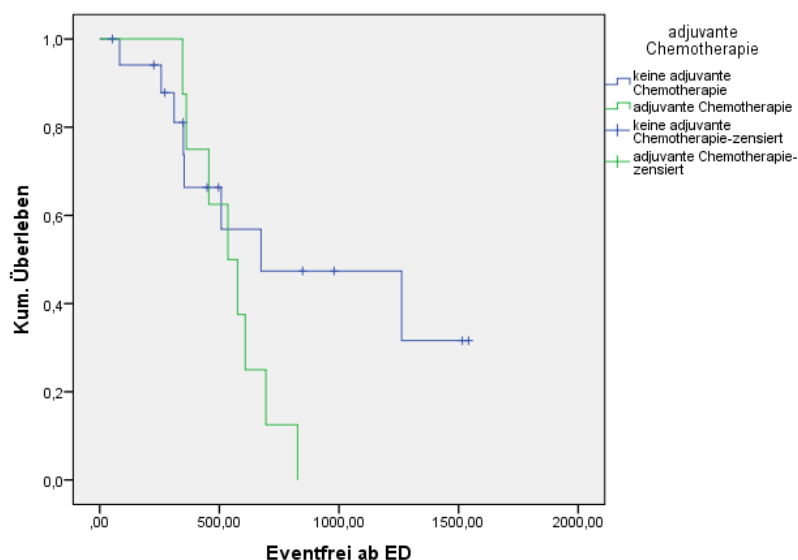


Abbildung 5.10.9.b: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Erstdiagnose der Patienten nach P3D in Abhängigkeit von adjuvanter Chemotherapie

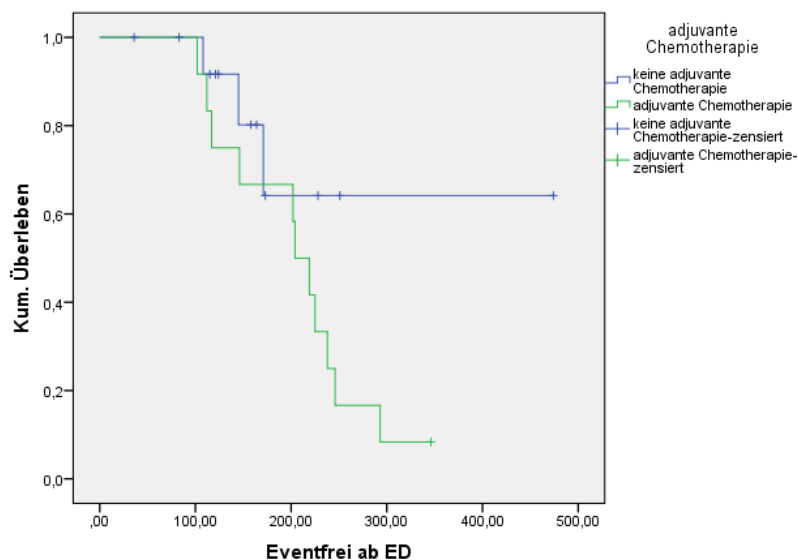


Abbildung 5.10.9.c: Kaplan-Meier-Kurve, eventfreies Überleben ab Erstdiagnose der Patienten nach HITHOC in Abhängigkeit von adjuvanter Chemotherapie

Ähnlich zur neoadjuvanten Chemotherapie ergibt die adjuvante Chemotherapie keinen Unterschied im Überleben aller Gruppen. Patienten nach HITHOC zeigen in Bezug auf die adjuvante Chemotherapie keine relevanten Unterschiede im mittleren Überleben. Patienten nach P3D zeigen jedoch ohne eine adjuvante Chemotherapie einen nicht signifikanten Vorteil.

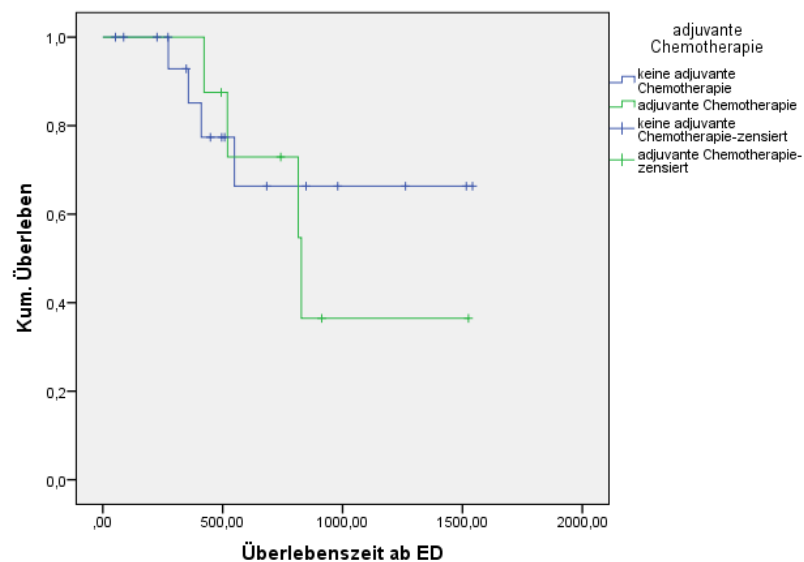


Abbildung 5.10.9.d: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtüberleben ab Erstdiagnose der Patienten nach P3D in Abhängigkeit von adjuvanter Chemotherapie

6. Diskussion

6.1. Das TNM-System und die Stadien

Das TNM-System wurde für jede solide maligne Erkrankung zur Stadieneinteilung erstellt und kann Aussagen über das statistisch erwartete Überleben geben. Dabei ist zu sagen, dass die meisten soliden Tumoren in ihrer T-Einteilung nach ihrer makro- und mikroskopischen Ausdehnung unterschieden werden. So wird zum Beispiel das Bronchialcarcinom nach seiner Größe eingeteilt (38).

Das Colonicarcinom kann nach der Eindringtiefe in die verschiedenen Darmschichten eingeteilt werden (39).

Das Pleuramesotheliom hingegen ist nur selten ein einziger „Tumorknoten“. Häufig wächst es kleinknotig und disseminiert über die gesamte Pleura verteilt. Es beginnt zumeist in der parietalen Pleura unter Einbeziehung der diaphragmatischen, viszeralen und mediastinalen Pleura. Makroskopisch ist nicht immer zu beurteilen, ob die viscerale Pleura befallen ist. Hier sind histologische Untersuchungen unerlässlich. Problematisch ist diese Einteilung jedoch, da wegen der häufigen Fragmentierung des histologischen Präparats der Pleura eine Infiltration der visceralen Pleura nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Man muss daher zu dem Schluss kommen, dass eine Unterscheidung der Stadien Ia und Ib (T1a und T1b) in dieser Arbeit als nicht sinnvoll gewertet werden kann und die Stadien hier zusammengefasst werden müssen.

Es ist nicht immer möglich, die Infiltration der unter der Pleura liegenden Gewebe makroskopisch auszumachen. Histologisch stellt dies jedoch kein Problem dar, wenn infiltrierte Gewebe zur Histologiesicherung entnommen wurde. Geschieht dies nicht, so kann eine fehlende Probenentnahme vom mediastinalen Fett oder eine Entnahme der Probe an einer nicht-infiltrierten Stelle zu einer falschen Stadieneinteilung führen.

6.2. Der Resektionsstatus

Die intraoperative Beurteilung des zurückgebliebenen Gewebes ist ein wichtiger Prognosefaktor. Patienten mit makroskopisch zurückbleibendem Gewebe gelten als

weiterhin tumorbefallen. Diese Patienten können kein Rezidiv, jedoch einen erneuten Tumorprogress entwickeln.

Aufgrund der großen Fläche der parietalen und viszeralen Pleura ist eine R0-Resektion des Tumorgewebes durch Pleurektomie und Dekortikation definitionsgemäß nicht möglich. Daher ist im Rahmen der P/D eine makroskopisch komplette Tumorresektion zu erreichen, so dass immer von einer R1-Resektion auszugehen ist. Um diese verbleibenden, mikroskopisch sichtbaren Tumorzellen zu zerstören, wird die hypertherme Chemoperfusion als multimodales Therapiekonzept angeschlossen.

Bei der EPP hingegen ist durch die sogenannte „en bloc“-Resektion jedoch eine R0-Resektion des Tumors möglich.

Durch die häufige Fragmentierung des entfernten Gewebes ist eine Differenzierung zwischen R1 und R0 nicht möglich. Patienten mit einem solchen Ergebnis bzw. bei denen keine Aussage im Operationsbericht bezüglich des zurückbleibenden Gewebes gemacht wurde, werden in die Gruppe der Rx-reszierten eingeteilt.

In vielen histologischen Berichten jedoch ist zu lesen, dass ein Heranwachsen der Tumorzellen an den Resektionsrand zu sehen ist oder die Zellen mit nur geringem Abstand zum Resektionsrand zu identifizieren seien.

Daher werden die R-Situationen getrennt aber auch R0 und R1 zusammengefasst betrachtet. Anzustreben ist, auf Grund der Ergebnisse, eine Resektion mit möglichst niedrigem R-Status. Eine R0-Resektion ist jedoch meist nicht möglich.

Wird bei einem Patienten Rx als Resektionsstatus angegeben, so ist davon auszugehen, dass makroskopisch der Tumor entfernt wurde. Diese fallen also entweder in die Gruppe R0 oder R1. Da eine vollständige Entfernung des Tumors doch meist nicht möglich ist, ist die Mehrzahl dieser Patienten in die Gruppe der R1-resezierten einzuteilen.

6.3. Operationssicherheit für das Personal

Die Operationssicherheit wurde für die Operation mit intraoperativer HIPEC untersucht (40). Wie schon im Abschnitt „Patienten und Methoden“ beschrieben, sind verschiedene Sicherheitsvorkehrungen erforderlich, um eine Exposition des Personals zu verhindern. Hier ist zu betrachten, welche Schwachstellen diese

Sicherheitsvorkehrungen haben und wie es möglicherweise zur Exposition von Personal kommen kann.

Natürlich kann eine Studie zur HIPEC mit Mitomycin C nicht vorbehaltlos auf die HITHOC mit Doxorubicin und Cisplatin übertragen werden, jedoch kann angenommen werden, dass ein ähnliches Ergebnis für Raumlufte und Personal, also keine nachweisbare Belastung, zu finden ist. Abhängig ist dies jedoch von verschiedenen Faktoren.

Für die Entwicklung einer aerogenen Belastung ist die Frage nach der Löslichkeit der Chemotherapeutika in der Trägerlösung wichtig. Es ist auf einen sorgfältigen Verschluss des Thorax zu achten, um eine aerogene Belastung gering zu halten (40). Wichtiger scheint hier die direkte Exposition des Personals. Diese Gefahr ergibt sich aus dem Operationsablauf.

In jedem Moment, in dem Chemotherapeutika transportiert oder umgefüllt werden, können diese austreten und die Umgebung kontaminieren.

Die Perfusion selbst stellt dabei den wichtigsten zu kontrollierenden Schritt dar.

Beginnend mit dem „Abdichten“ der Einstichstellen kann schon zu Anfang die Perfusionslösung austreten. Zum einen kommt es dort möglicherweise postoperativ zu Wundheilungsstörungen beim Patienten, zum anderen stellt dies für das Personal eine mögliche Quelle zur eigenen Kontamination dar. Hier kann es darüber hinaus postoperativ beim Verbandswechsel zur Kontamination des Pflegepersonals kommen. Um dies zu verhindern wird intraoperativ die Dichtigkeit des Thorax mit NaCl-Lösung geprüft, bevor die Chemotherapeutika zugesetzt werden.

Als weitere Durchtrittsstelle der Lösung aus dem Thoraxraum hinaus kann der Tubus gelten. Gelangt die Perfusionslösung durch kleine Lecks im Lungenparenchym in die Lunge und in den Tubus, so kann beim Absaugen dieser Lösung oder auch unbemerkt der Anästhesist in Kontakt mit dem Chemotherapeutikum kommen. Zudem sind postoperativ die Expectorantien des Patienten mit Chemotherapeutika versetzt.

Die Konzentrationen in den benannten Flüssigkeiten und Trägermaterialien mag gering sein, die Belastung des Personals ebenso, jedoch kann eine häufige geringe Belastung mit diesen Stoffen ein Krebsrisiko fördern (entsprechend einer Studie der HVBG, BIA Report 5/2001 „Krebsrisiko durch beruflichen Umgang mit Zytostatika – quantitative Betrachtungen, Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften“ vom August 2001).

6.4. Operationssicherheit für den Patienten

Die Sicherheit des Patienten und die Vermeidung von Komplikationen ist ein wichtiges Thema im Rahmen jeder Operation. Da jede Operation Risiken und Komplikationen birgt, werden die Patienten vor der Operation ausführlich über diese Risiken aufgeklärt. Interessant ist hier die Frage, welche der beiden Operationen weniger Risiken für den Patienten enthält.

Zu erwarten war die signifikant höhere Operations- und Anästhesiedauer bei Patienten, die einer HITHOC unterzogen wurden. Dabei sind die Operations- und Anästhesiedauer um je etwa eine Stunde verlängert. Die Verlängerung tritt auf Grund der Perfusionszeiten von 90 Minuten auf. Die Zeit der Manipulation am Gewebe ist verkürzt gegenüber der EPP.

Trotz verlängerter Operationsdauer kommt es postoperativ nicht zu signifikant häufigeren Wundheilungsstörungen und Infektionen der Wunde. Dies liegt in erster Linie an der verkürzten Manipulationsdauer am Gewebe gegenüber der EPP, aber auch an der zusätzlichen antibiotischen Behandlung bei langer Operationszeit.

Feststellbar ist auch, dass trotz lokaler Chemotherapie Wundheilungsstörungen nicht häufiger auftreten. Dies spricht für eine sorgfältige „Abdichtung“ der Durchtrittsstellen der Drainagen und der Thorakotomie.

Nicht signifikant, jedoch tendenziell signifikant seltener kommt es intraoperativ bei der HITHOC-Gruppe zu schweren Blutungskomplikationen, die ein Eingreifen mit gerinnungsfördernden Medikamenten, wie FFP oder Buttransfusionen, nötig machen.

Der Blutverlust in der HITHOC-Gruppe ist signifikant geringer als in der P3D-Gruppe. Bedeutend ist dies, da auch die signifikant geringere Gabe von Erythrozytenkonzentraten für eine spätere Chemotherapie wichtig sein kann. Mit jedem Erythrozytenkonzentrat kann die Antikörperproduktion angeregt werden, so dass eine spätere Gabe von Blutkonserven umso schwieriger wird, da, in Bezug auf die Blutgruppenfaktoren (Kell und andere), eine gute Kompatibilität nötig ist (Hämolytische Transfusionsreaktion vom verzögerten Typ entsprechend der Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage).

Bei hohem Transfusionsbedarf (etwa ab 100 EKs) kann eine Transfusionshämolyse drohen. Diese Anzahl an Transfusionen wird im Rahmen dieser Erkrankung jedoch nicht erreicht.

Wichtig ist auch die Frage nach der intraoperativen Körpertemperatur. Um nachzuweisen, dass die Hyperthermie keinen hyperthermen Schaden im gesamten Organismus anrichtet, wurde die maximale intraoperative Körpertemperatur dokumentiert. Als Vergleich gilt die P3D-Gruppe, da hier keine Hyperthermie durchgeführt wurde. Die maximale Körpertemperatur übersteigt in der HITHOC-Gruppe die der P3D-Gruppe signifikant. Die höchste erreichte Körpertemperatur liegt dabei bei 39,4°C. Dies ist eine Temperatur, bei der eine Kühlung des gesamten Körpers wegen der Nebenwirkungen febriler Temperaturen wie Pulsanstieg, nötig wäre. Zu beachten ist jedoch, dass die Körpertemperatur im Ösophagus gemessen wurde, der während der Perfusion nah an der 42°C-warmen Flüssigkeit liegt. 39,4°C sind hier keine äußerst bedenkliche Temperatur, vor allem wenn man bedenkt, dass dies nicht die Körperkerntemperatur darstellt, sondern nur ein lokales Phänomen.

Die postoperativen respiratorischen Komplikationen wie Pneumonie und Aspiration treten in der HITHOC-Gruppe signifikant häufiger auf. Dies kann auf eine postoperative chemoinduzierte Übelkeit, aber auch auf einen Übertritt von Chemotherapeutika in das Lungengewebe zurückgeführt werden. Des Weiteren wurde im Rahmen der P3D ein Lungenflügel reseziert, der nun keinen Infektionsfokus mehr darstellt.

Wichtig für die postoperative Lebensqualität für den Lebensabschnitt auf Station und auch für die Verweildauer der Patienten auf Station ist die Häufigkeit der nötigen postoperativen operativen Interventionen. Dazu gehören Tracheotomien ebenso wie Rethorakotomien durch Auftreten von Fisteln und Infektionen. Dabei wurden Patienten der P3D-Gruppe signifikant häufiger operiert als Patienten der HITHOC-Gruppe. Hierzu stellen die bei der EPP eingebrachten Membranen als Zwerchfell- und Pericardersatz eine potentielle Infektionsquelle dar, insbesondere im Rahmen einer Immunsuppression nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Für zukünftige Chemotherapien ist die Bestimmung der kumulativen Dosis für einige Chemotherapeutika relevant. Dazu zählen unter anderem jene, die im Rahmen

der HITHOC eingesetzt werden. Um die Aufnahme der Chemotherapeutika und ihren Anteil an der kumulativen Dosis zu berechnen, sind Konzentrationsbestimmungen in Serum und Perfusionslösung notwendig. Unter der Annahme eines durch die Bateman-Formel definierten Verteilungsvolumens kann der aufgenommene Anteil des Chemotherapeutikums bestimmt werden.

Die Aufnahme von Chemotherapeutika kann langfristig, aber auch kurzfristig zu Komplikationen führen. Anzusprechen sind vor allem cardiale Ereignisse sowie Nierenversagen und Leukopenie. Das postoperative Organversagen, hier vor allem Nierenversagen und in einem Falle auch eine Leberfehlfunktion, ist in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Zusätzlich wurden die prä- und die postoperativen Kreatininwerte und Leukozytenzahlen bestimmt. Hierbei zeigt sich, dass die Kreatininwerte in beiden Gruppen einen postoperativen Anstieg zeigen. Dabei unterscheidet sich die Zahl derer, die ein erhöhtes Kreatinin postoperativ zeigen in beiden Gruppen kaum.

Die Leukozyten hingegen verhalten sich anders. Postoperativ kommt es reaktiv normalerweise zu Leukozytenanstiegen. Diese konnten im Rahmen der HITHOC nicht beobachtet werden, in drei Fällen kam es sogar zu einem Sinken der Leukozytenzahl. Dies ist tendenziell signifikant unterschiedlich zur Gruppe der Patienten, die einer P3D unterzogen wurden. Letztendlich jedoch zeigten nur zwei Patienten, dies entspricht 7%, Leukozytenwerte unter dem Referenzbereich. Es trat keine Leukozytopenie-bedingte Sepsis auf.

Insgesamt hielten sich die Patienten in der HITHOC-Gruppe mit 3,14 Tagen etwa 1,5 Tage kürzer auf Intensivstation auf als die der EPP-Gruppe. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Anders verhält es sich mit dem Aufenthalt im Krankenhaus. Knapp acht Tage kürzer halten sich Patienten nach HITHOC in der Klinik auf, dies ist tendenziell signifikant.

Ein Patient starb nach HITHOC bereits nach 17 Tagen (an einer Lungenembolie), somit liegt die 30-Tagessterblichkeit bei der HITHOC bei 3,6%, in der Gruppe der P3D gab es keine operationsbedingten Sterbefälle.

6.5. Die Lebensqualität postoperativ

Die postoperative Lebensqualität kann auf verschiedene Art und Weise gemessen werden, so zum Beispiel über Fragebögen. Dies war hier auf Grund der Retrospektivität der Studie und der Vielzahl bereits verstorbener Patienten nicht möglich. Daher wird in dieser Arbeit die Lebensqualität an der respiratorischen Funktion und an Komplikationen, Therapien und Krankenhausaufenthalten bemessen.

Interessant ist hier, wie sich die Lungenfunktion postoperativ verhält. Ausgewertet wurden hier die Veränderung der VC und der FEV1 in % vom Soll in Bezug auf präoperativ zu postoperativ. Angegeben wird hier der postoperative Anteil der oben genannten präoperativen Werte. Die präoperativen Werte sind direkt, also einige Tage präoperativ gemessen worden. Für die postoperativen Werte wurden die besten bis Ende der Studie erreichten postoperativen Werte herangezogen.

Dabei zeigen die Patienten der HITHOC-Gruppe eine 33% höhere postoperative FEV1 und eine 27% höhere VC gegenüber P3D. Beide Werte sind signifikant. Das bedeutet, dass Patienten der HITHOC-Gruppe postoperativ mit einer FEV1 von 97,85% und einer VC von 90,23% eine gegenüber präoperativ nur gering veränderte Lungenfunktion haben. Patienten nach P3D hingegen zeigen mit einer FEV1 von durchschnittlich 64,63% und einer VC von 63,09% ein erwartet schlechtes Ergebnis, nach Entfernung eines Lungenflügels.

Die Erwartung, dass die Entfernung der Pleuraschwarte bei der HITHOC zu einer verbesserten VC und FEV1 führen kann, bestätigt sich nicht. Einen Anstieg der VC ist nur bei einem Patienten in der HITHOC-Gruppe zu verzeichnen, in der P3D-Gruppe dagegen in keinem Fall. Dieser Unterschied ist tendenziell signifikant. Ebenfalls tendenziell signifikant ist der Unterschied in der Veränderung der FEV1 mit drei Anstiegen bei der HITHOC-Gruppe und nur einem in der P3D-Gruppe. Dabei wurde 13 Lungenfunktionen in der HITHOC-Gruppe ausgewertet und 25 in der P3D-Gruppe.

Die Erwartung, dass die P/D im Rahmen der HITHOC die Lungenfunktion durch die Entfesselung der Lunge signifikant verbessert, bestätigte sich nicht. Dies kann durch die Verklebung der Lunge mit der Thoraxwand, dem Diaphragma und möglichen Phrenicusläsionen begründet werden, jedoch auch durch die Wirkung der

Chemotherapeutika auf das Lungengewebe oder eine Läsion des Nervus phrenicus bei Tumorinfiltration bedingt sein.

Die poststationären Komplikationen, also die Komplikationen, die den Patienten zwingen, sich nach Entlassung erneut behandeln zu lassen, stellen für die weitere Lebensqualität einen wichtigen Faktor dar.

Die wichtigsten Komplikationen der P3D-Gruppe sind dabei Höhleninfektionen und Bronchusstumpfsuffizienzen, die nach HITHOC nicht auftreten können. Die notwendigen poststationären operativen Eingriffe, Revisionen und Rezidivresektionen sind in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich häufig. Ebenso verhält es sich mit den poststationären Pleura- und Aszitespunktionen. Damit ist die HITHOC eine Therapie, die poststationär weniger Komplikationen und damit verbundene nötige Behandlungen verursacht.

6.6. Das eventfreie Überleben und das Gesamtüberleben

Das eventfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben wurden getrennt in Bezug auf Erstdiagnose und Operation betrachtet. Auf Grund der nur geringen Unterschiede im Vergleich der verschiedenen Gruppen wird hier kein Unterschied in der Diskussion bezüglich Erstdiagnose und Operation gemacht.

Zusätzlich zum Überleben wird die Eventfreiheit herangezogen. Events wie Punktionen treten in nur wenigen Fällen ohne Progress in Erscheinung, sodass hier das Rezidiv bzw. der Progress synonym zum Event gesetzt wird.

Das Überleben der Patientengruppen zwischen 40 und 69 Jahren zeigt sich nicht signifikant unterschiedlich. Die Eventfreiheit hingegen ist für diese Patienten nach HITHOC signifikant kürzer als nach EPP.

Auch wenn rechnerisch ein, für die HITHOC negativer, Unterschied zur P3D im Überleben von 591 Tagen zu eruieren ist, zeigt die Kaplan-Meier-Kurve einen sehr ähnlichen Verlauf der Überlebenskurven. Da jedoch sehr frühe Zensierungen bei kurzem Follow-up nach HITHOC stattfinden mussten, ist diese Aussage mit Vorsicht zu betrachten.

Besonders hervorzuheben ist das nicht signifikant bessere Überleben der Patienten nach HITHOC im 8. Lebensjahrzehnt. Dies ist die einzige Gruppe, die bereits nach

der kurzen Zeit in der die Therapie angewandt wird, schon ein besseres Überleben zeigt, wenn auch nicht signifikant. Ebenfalls relevant ist, dass eine ähnliche Anzahl an Patienten letztendlich eventfrei bleibt. Allerdings würde sich bei Patienten nach HITHOC ein Event früher entwickeln.

Falls eine R2-Resektion des Tumorgewebes erreicht wurde, ist ein erneuter Tumorprogress im Verlauf zu erwarten. Zu evaluieren bleibt, ob die HITHOC diesen Progress verlangsamen kann.

Analog zur Eventfreiheit zeigen Frauen zwischen 40 und 69 ein schlechteres Überleben nach HITHOC als Männer. Frauen nach HITHOC sterben nicht signifikant früher als Frauen nach P3D. Dies mag jedoch nur daran liegen, dass die einzigen Frauen (eine je Gruppe) zu unterschiedlichen Zeiten verstarben. Zum Ende der Beobachtung hin, also nach mehr als 3 Jahren lebt jedoch immer noch dieselbe Zahl an Frauen.

Bei den männlichen Patienten zwischen 40 und 69 zeigt sich, dass der erste männliche Todesfall nach HITHOC weit später als männliche Todesfälle nach P3D, aber auch als weibliche Todesfälle nach HITHOC, auftritt. Auf Grund der vielen Zensierungen im Vorfeld dieses Todesfalls kann hier jedoch keine reliable Aussage gemacht werden.

Auf Grund der geringen Fallzahl lässt sich vermuten, dass Frauen zwischen 40 und 69 Jahren einer P3D unterzogen werden können, aber einen Nachteil bezüglich der Eventfreiheit befürchten müssen. Im Rahmen der HITHOC ist dieser Nachteil größer. Diese Vermutung ist jedoch auf Grund der geringen Zahl der weiblichen Patienten in der Studie nicht ausreichend zu belegen.

Männliche Patienten zwischen 40 und 69 Jahren profitieren ebenfalls von einer P3D. Keine der beiden Operationen kann den in dieser Studie gesehenen Überlebensnachteil der Frauen gegenüber den Männern ausgleichen.

Die HITHOC ergibt bei den epithelialen Tumoren ein tendenziell signifikant schlechteres Ergebnis als bei den Patienten nach P3D, in der Referenzgruppe ist der Unterschied nicht signifikant. Da die Patienten nach HITHOC mit biphasischem Tumor sehr früh zensiert sind, ist hier eine Aussage kaum möglich. Todesfälle jedoch gab es bis zum Abschluss der Studie in dieser Gruppe keine.

Da in dieser Studiengruppe kein Patient mit einem sarkomatoiden Typ mit HITHOC behandelt wurde, ist hier eine Aussage nicht möglich.

Eine Vermutung jedoch wäre, dass die Therapie HITHOC ähnlich schlecht anschlagen könnte wie bei den biphasischen Histologien, da auch bei der systemischen Chemotherapie sarkomatoide Mesotheliome wesentlich schlechter ansprechen. Zur weiteren Beurteilung ist eine längere Nachbeobachtung zwingend notwendig.

In Bezug auf die Stadien zeigt sich, dass Patienten zwischen 40 und 69 Jahren in den Stadien Ib und III nach HITHOC ein schlechteres eventfreies Überleben zeigen als die Vergleichsgruppe nach P3D, wobei das Gesamtüberleben dabei nicht signifikant unterschiedlich ist. Hervorzuheben ist, dass sich Patienten in niedrigen Tumorstadien nach HITHOC im Überleben an die Überlebenszeit nach P3D angleichen. Patienten fortgeschrittener Stadien profitieren vor allem in Hinblick auf die Eventfreiheit von der HITHOC, in Hinblick auf das Gesamtüberleben von der P3D.

Fasst man die Stadien II, III und IV zusammen, so ist ein nicht signifikanter Vorteil der P3D ersichtlich, der jedoch hier auf die ungünstige, inhomogene Verteilung der Stadien (Stadium II auf Seiten der P3D) zurückzuführen ist.

Erklärbar ist dies vermutlich dadurch, dass bei der HITHOC in niedrigen Stadien auch verbleibende Zellen abgetötet werden, die bei der P3D nicht reseziert wurden.

Fasst man die Stadien, in denen eine Infiltration von umliegendem Lungengewebe stattfindet zusammen, so ergibt sich ein nicht signifikanter Vorteil für die P3D.

Aus diesen Ergebnissen kann man schließen, dass Patienten höherer Stadien am ehesten einer HITHOC unterzogen werden sollten, sofern eine R0-Resektion bei der EPP mit steigendem Stadium nicht möglich ist. Ist eine R0-Resektion jedoch potentiell möglich, so sollte diese immer angestrebt werden.

Vor allem kann eine HITHOC älteren Patienten mit fehlender funktioneller Möglichkeit der Pneumonektomie angeboten werden.

Interessant ist auch, ob die Zytoreduktion überhaupt einen Vorteil bezüglich Rezidivfreiheit und Überleben bringt, so dass hier der Resektionsstatus noch genauer diskutiert werden soll. Zu erwarten war, dass das Zurückbleiben von Zellen einen Risikofaktor für die Entstehung von Rezidiven bzw. Tumorprogress und somit für den tumorbedingten Todesfall darstellt.

In der Bewertung der Überlebenszeiten der 40- bis 69-jährigen schließlich zeigt sich, dass eine gründliche Zytoreduktion sowohl auf die Eventfreiheit als auch auf das Überleben einen wichtigen Einfluss hat. So gab es in der Gruppe der R1- und laut OP-Bericht und Histologie R0-resezierten Patienten nach HITHOC keinen Todesfall. Die längste Beobachtungszeit liegt hier bei über 3 Jahren. Hier profitieren in Hinblick auf die Eventfreiheit vor allem R1-resezierte Patienten. Betrachtet man die Patienten, bei denen eine vollständige Resektion nicht bestätigt werden kann auf Grund starker Fragmentierung des Präparates als Bestandteil einer Gruppe aus diesen und R1-resezierte Patienten, so bestätigt sich dies abermals.

Patienten der Gruppe P3D derselben R-Situation hingegen verstarben bereits nach knapp über einem Jahr. Die Eventfreiheit für Patienten nach EPP ist für die Gruppe der R0-resezierten nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zu den R1-resezierten Patienten.

Makroskopisch zurückbleibendes Gewebe wirkt sich negativ auf das rezidivfreie Überleben bei der HITHOC aus, so dass eine R2-Resektion als prognostisch ungünstig einzustufen ist.

Hieraus lässt sich schließen, dass einer intraoperativ festgestellten R1-Resektion eine HITHOC folgen sollte, da von einem Langzeiteffekt auszugehen ist.

Hier zeigt sich aber auch, dass die HITHOC einen zytoreduktiven und damit positiven Effekt hat. Auf Grund der frühen Zensierungen nach HITHOC kommt es zu größeren Abweichungen im mittleren Überleben im Vergleich zur P3D.

Das eventfreie Überleben der Patienten nach P3D hängt nicht davon ab, ob eine neoadjuvante Therapie durchgeführt wurde oder nicht. Ähnliches gilt für HITHOC-Patienten. Patienten nach HITHOC und ohne neoadjuvante Chemotherapie zeigen keinen Nachteil gegenüber Patienten nach P3D mit neoadjuvanter Chemotherapie im Überleben. Tendenziell signifikant stellt sich dar, dass eine P3D ohne neoadjuvante Chemotherapie ein besseres Überleben zeigt als mit neoadjuvanter Chemotherapie. Zur Einordnung der Ergebnisse in die klinische Routine ist die Analyse eines größeren Patientenkollektivs zwingend notwendig. Zudem ist für einige Patienten eine neoadjuvante Therapie zum sogenannten „Down-Staging“ indiziert. Zum Erreichen einer Operabilität werden hier mögliche spätere Komplikationen einer neoadjuvanten Chemotherapie riskiert und mit dem Patienten ausführlich besprochen. Auch ist das spätere Überleben vom initialen Tumorstadium abhängig.

Dementsprechend kann aber auch nach Analyse des Überlebens von einer neoadjuvanten Chemotherapie bei beiden operativen Therapien abgeraten werden, sofern die Operabilität bereits gegeben ist.

Hier unterscheidet sich das Ergebnis maßgeblich von den Ergebnissen, denen die Leitlinien zu Grunde liegen. Natürlich muss hier ein gewisser Selection Bias mit diskutiert werden. Patienten, die nicht operabel sind, erhalten eine neoadjuvante Chemotherapie, so dass hier nur der Schluss zulässig ist, dass eine neoadjuvante Chemotherapie nur bei nicht operablen Patienten erfolgen sollte um die Operabilität herzustellen. Die Befürchtung, dass Mikrometastasen das Überleben verschlechtern, kann jedoch nicht bestätigt werden, denn Patienten ohne neoadjuvante Chemotherapie, die bereits anfangs operabel waren, zeigen keinen Überlebensnachteil.

Betrachtet man die 40- bis 69-jährigen Patienten getrennt danach, ob sie eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben oder nicht, so kann man die eventfreie Zeit nach der Operationen analysieren. Hier zeigt sich, dass die HITHOC gegenüber der P3D keinen Nachteil bietet. Eine Chemotherapie nach HITHOC und P3D zeigt sich hingegen als nachteilig für das eventfreie Überleben. Dabei bedingt jedoch die Chemotherapie nicht die Zeit bis zum Rezidiv, denn die adjuvante Chemotherapie erfolgt erst nach Entwicklung eines Rezidivs/Fortschritts.

Analog zur Analyse der eventfreien Zeit kann bei Betrachtung der Patienten ohne adjuvante Chemotherapie ein Überleben der 40- bis 69-jährigen nach Operation berechnet werden. Hier zeigt sich, dass die adjuvante Chemotherapie keinen Einfluss hat auf das eventfreie Überleben. Ihr Einfluss ist bezüglich des mittleren Überlebens nach P3D höher. Dies deutet darauf hin, dass Patienten nach P3D generell besser auf eine Chemotherapie ansprechen als Patienten nach HITHOC.

Da vor der Operation nicht vorausgesehen werden kann, ob eine Chemotherapie nötig wird, ist dieser Punkt zur Auswahl der Patienten für die eine oder andere Operation unwichtig. Wichtig wird dieser Punkt, wenn Patienten eine postoperative Chemotherapie ablehnen.

Hier kann also Patienten, die generell eine systemische Chemotherapie grundsätzlich ablehnen, eine HITHOC angeboten werden. Diese Patienten überleben trotz Rezidiv länger.

Schließlich soll noch betrachtet werden, ob eine postoperative Radiatio vorteilhaft ist für die Eventfreiheit. Bei 3 Patienten, die einer HITHOC unterzogen wurden, wurde eine Radiatio nicht durchgeführt. Dies hatte einen rechnerisch positiven Effekt, die Kaplan-Meier-Kurve jedoch deutet darauf hin, dass die Events nach HITHOC, ob nun mit oder ohne Radiatio, zur selben Zeit entstehen. Zur besseren Beurteilung ist eine längere Nachbeobachtungszeit notwendig. Für die P3D ist hier keine Aussage möglich, da nicht genügend Patienten in den verglichenen Gruppen zur Berechnung zur Verfügung stehen.

Das Überleben derer, die eine Radiatio erhielten, unterscheidet sich nicht signifikant von dem Überleben derer, die keine Radiatio erhielten. Es ist jedoch festzustellen, dass die Radiatio für Patienten nach HITHOC ein Überlebensvorteil von 51 Tagen bringt. Für Patienten nach P3D und ohne Radiatio liegen keine Sterbedaten vor. Zur Optimierung eines multimodalen Therapiekonzeptes sind Studien mit einem größeren Patientenkollektiv und längerem Nachbeobachtungszeitraum notwendig, da in dieser retrospektiven Auswertung keine Langzeitbeobachtung der Patienten vorgenommen werden konnte.

6.7. Behandlungskosten

Die Behandlungskosten sollen hier exemplarisch an einem Durchschnittspatienten je Gruppe dargestellt werden.

Im Folgenden werden die durchschnittlichen kostenverursachenden Werte für die jeweilige Operation aufgezählt. Dabei sollen die Einnahmen, die das Krankenhaus durch den jeweiligen Patienten erzielt, dargestellt werden und versucht werden, die Wirtschaftlichkeit der beiden Behandlungsmethoden herauszustellen.

Im Folgenden wird für die HITHOC eine Berechnung des effektiven Zusatzentgeltes und der Mehrkosten im Vergleich zur P3D durchgeführt.

Zusätzlich erfolgt ein Vergleich der Einnahmen, die im Rahmen der operativen Behandlung entstehen.

Letztendlich wird ein Vergleich der zusätzlichen Behandlungskosten gezogen. Diese können ohne zusätzliche Einnahmen entstehen, aber auch zusätzliche Einnahmen für das Krankenhaus generieren. Als Gedankenanstoß und Berechnungsgrundlage dient dabei die Seminararbeit „Die Einführung der Hyperthermen Intrathorakalen

Chemoperfusion (HITHOC) als neue Therapieoption an einer Thoraxchirurgischen Fachklinik“ (41).

Interessant zu betrachten sind hier die Mehrkosten, die auf Grund der Operationstechnik entstehen.

Es entsteht eine aus (41) entnommene und modifizierte Kostenrechnung. Die angesprochene Kostenrechnung ist in der zusätzlich erbrachten Zeit des medizinischen Personals modifiziert worden. Hierbei wird die mittlere gerundete Differenz der Operations- und Anästhesiezeit als Berechnungsgrundlage herangezogen. Die genutzten Werte sind Durchschnittspreise von 2009 und direkt übernommen (41). Geringe Sachmittelunterschiede, wie beispielsweise Nahtmaterial, werden nicht beachtet.

Teure Sachmittel				
Medikamente und Blutprodukte	Menge	ME	Kosten je ME	Betrag (€)
Perfusionspauschale	1	Pack	4641,00€	4641,00€
Cisplatin	20	10 mg	1,19€	23,80€
Doxorubicin	10	10 mg	2,02€	20,20€
Emend	1		23,40€	23,40€
Zwischensumme				4708,40€
Übriger Personal- und Sachmitteleinsatz				
Operation/Anästhesie	Menge	ME	Kosten je ME	Betrag (€)
Operateur, Faktor 1,2	60	Min	1,07	64,20€
Operateur	-90	Min	0,89	-80,10€
Anästhesist	60	Min	0,89	53,40€
OP-Schwester	-90	Min	0,5	-45,00€
OP-Springer	60	Min	0,5	30,00€
Anästhesie-Pflege	60	Min	0,5	30,00€
Perfusionist	210	Min	0,0	0,00€
Zwischensumme				52,50€
Instillation	Menge	ME	Kosten je ME	Betrag (€)
Spill Kit (Zyto)	1		35,10	35,10€
Entsorgungsbox schwarz	1		3,27	3,27€
Entsorgung der Zytostatika-Abfälle	11	kg	1,04	11,44€

Zwischensumme				49,81€
Aufklärung, Doku, Organisation	Menge	ME	Kosten je ME	Betrag (€)
Arzt	15	Min	0,89	13,35€
Pflegedienst	15	Min	0,5	7,50€
Zwischensumme				20,85€
Gesamtsumme				4831,56€

Tabelle 6.7.a: Berechnung der Mehr-Kosten der HITHOC im Vergleich zur EPP

Das erreichte Zusatzentgelt liegt für die HITHOC im Jahre 2009 bei 6925,90€.

Die mittlere Differenz der Operationszeiten liegt bei 58 Minuten und wurde, wie auch die Anästhesiedauer, die bei 56 Minuten liegt, auf eine volle Stunde gerundet.

Entsprechend der Sicherheitsvorkehrungen ist ein zweiter Operateur während der Perfusionszeit nicht anwesend. Da die Operation jedoch nur (hier gerundet) 60 Minuten länger ist, und die Perfusionszeit 90 Minuten, das Aufwärmen 30 Minuten und das Ausspülen 30 Minuten beträgt, ist die Anwesenheit des zweiten Operators sowie einer OP-Schwester für 90 Minuten weniger notwendig.

Die Verschlüsselung des Pleuramesothelioms als grundlegende Hauptdiagnose erfolgt als C45.0.

Die HITHOC wird als P/D verschlüsselt, also mit dem OPS-Schlüssel 5.344.2 und 5.344.0. Als DRG im MDC 4 ergibt sich E05A und E05B.

Die P3D wird als eben solche mit dem OPS-Schlüssel 5-328.3 verschlüsselt. Als DRG ergibt sich ebenfalls E05A.

Für E05A liegt die untere GVWD bei 6 Tagen und die obere bei 31 Tagen. Die mittlere VWD liegt bei 16,8 Tagen und damit unter der Verweildauer beider Durchschnittspatienten (42). Das Kostengewicht lag bei 3,393 im Jahr 2010.

Als Landesbasisfallwert für Bayern werden 2.940,85€ für das Jahr 2009 angenommen (43).

Auf Grund desselben angenommenen DRG ergibt sich als Grundwert für beide operative Verfahren dieselbe eingenommene Summe für die Klinik.

Bei einer mittleren Verweildauer nach HITHOC von 26,97 Tagen und bei der P3D von 34,21 Tagen ergibt sich ein Kostengewicht von 0,126 pro Tag bei der HITHOC und 0,099 bei der P3D. Dies ergibt einen Vorteil für die Klinik von 0,027 pro Tag.

Mit dem Landesbasisfallwert multipliziert, ergäbe das einen Gewinn von 79,40€ am Tag. Zusätzlich erhält die Klinik das, oben erwähnte und für jede Klinik eigens ausgehandelte, Zusatzentgelt für die HITHOC. Dies überschreitet die Mehrkosten für die Operation um 2094,34€. Aufgerechnet auf die 26,97 Tage ergibt sich ein Zusatzentgelt pro Tag von 77,65€.

Damit erhält die Klinik allein durch die Behandlung und die geringere Verweildauer täglich und pro Patient, der einer HITHOC statt einer P3D unterzogen wird, 157,05€ durchschnittlich mehr bezogen auf die oben angegebenen Jahre.

Zu beachten sind weitere kostenverursachende Umstände. So können Transfusionen, eine längere Zeit auf Intensivstation und der vermehrte Medikamentenbedarf Kosten verursachen.

Transfusionen sind Behandlungen, die nur in einem gewissen Maße in der Fallpauschale inbegriffen sind. Erst ab 16 TE beim Erwachsenen erfolgt eine Abrechnung der Transfusionen als Zusatzentgelt ZE107.03. Mit 1,68 EKs für die HITHOC und 2,82 EKs für die P3D intraoperativ liegen beide Operationen unter der Grenze für den Erhalt des Zusatzentgeltes. Hinzu kommen noch postoperative EK-Gaben, bei der HITHOC im Schnitt 0,79 EKs und bei der P3D im Schnitt 1,86 EKs. In der Summe sind es dann bei der HITHOC 2,47 EKs und bei der P3D 4,68 EKs. Diese sind in der Fallpauschale inbegriffen.

Der Klinik bietet sich also durch die HITHOC ein Vorteil in Höhe der Kosten von 2,21 EKs.

Der Aufenthalt auf der Intensivstation nach HITHOC mag zwar nicht signifikant geringer sein, jedoch ergibt sich bei einem Durchschnittspatienten ein Vorteil von 1,54 Tagen, die der Patient auf Normalstation liegt und nicht auf Intensivstation. Somit sind seine Behandlungskosten geringer und die Intensivstation kann in der Zeit einen weiteren Patienten behandeln.

Bezüglich des vermehrten Medikamentenbedarfs ist vor allem die signifikant unterschiedliche Häufigkeit der respiratorischen Komplikationen bei Patienten nach HITHOC relevant. Die Häufigkeit der postoperativen antibiotischen Behandlung mag zwar nicht beeinflusst sein, jedoch lohnt hier eine Betrachtung. Die häufigsten genutzten Antibiotika sind Pipril (Piperacillin) und Combactam (Sulbactam), die in Kombination 8,67€ (44) pro Gabe kosten. Bei einer 10-tägigen Therapie 3 Mal täglich etwa ergäbe sich ein Kostennachteil von 260,10€. Dieser Kostennachteil ist

jedoch akzeptabel in Angesicht dessen, dass viele andere Aspekte dazu führen, dass Kosten eingespart und Einnahmen generiert werden.

Abschließend kann also gesagt werden, dass hier eine win-win-Situation für Klinik und Patient entsteht. Die Klinik erwirtschaftet durch die Therapie einen höheren täglichen Gewinn und der Patient erhält eine Therapie, durch die er kürzer und mit weniger Komplikationen stationär behandelt wird.

Nicht betrachtet wurden Kosten für postoperative Chemotherapien und intraoperative teils teure optional eingesetzte Materialien wie Goretex-Membranen, die zum Teil eigene DRGs und Zusatzentgelte haben.

6.8. Kritik an der eigenen Studie

Die geringe Anzahl an Patienten kann signifikante Unterschiede vortäuschen oder verhindern. Daher können hier keine absoluten Aussagen getroffen, sondern nur Tendenzen aufgezeigt werden.

Durch die beiden sehr unterschiedlichen Operationsverfahren wurden unterschiedliche Patientenkollektive eingeschlossen. Die P/D mit HITHOC wurde vor allem älteren Patienten angeboten. Dieser Unterschied wurde durch die Auswahl der Altersgruppen zu reduzieren versucht. Dieses Problem würde jedoch auch bestehen, wäre die Studie prospektiv, da die Patienten nicht randomisiert werden, sondern bewusst einem Operationsverfahren zugeführt werden. Die Wahl der Methode erfolgt stets in Zusammenschau der Befunde, der Operabilität und des Patientenwillens. Eine mögliche Einschränkung der Lebensqualität nach EPP ist auf Grund der ausgedehnten Operation für ältere Patienten oft nicht gewollt. Ein Selection-Bias ist also nicht auszuschließen, hier sogar zu beobachten. Es ergibt sich eine ältere Klientel für die HITHOC, da diese Operation, anders als die EPP, auf Grund der geringen Belastung intra- und postoperativ für den Patienten, auch im hohen Alter durchführbar ist. Ein weiterer Nachteil ist der Wechsel der Chemotherapeutika sowohl in der adjuvanten als auch in der neoadjuvanten Chemotherapie in den letzten Jahren. Am häufigsten wurde die Kombination aus Cisplatin und Pemetrexed genutzt, seltener aber auch Kombinationen mit MoRab-009. Eine Trennung der Gruppen ist auf Grund der geringen Anzahl an Patienten nicht sinnvoll. Daher wird davon ausgegangen, dass

den Patienten immer die best-mögliche Therapie angeboten wurde, die zu dem Zeitpunkt bekannt war.

Ein zusätzlicher wichtiger Punkt ist, dass die Nachbeobachtungszeit aller Patienten kurz ist, insbesondere jedoch in der HITHOC-Gruppe, so dass Spätfolgen und vor allem das Langzeitüberleben nach der Operation nicht evaluiert werden können.

6.9. Die Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Alter

Ein häufiger Irrtum ist, dass Tumoren im Alter langsamer wachsen. Dies kann im Rahmen dieser Studie nicht bestätigt werden. Sie zeigt, dass Patienten zwischen 60 und 69 Jahren weit länger leben als andere Patienten.

Betrachtet man die Gruppe der älteren Patienten, so zeigt sich, dass ältere Menschen bei vielen Tumorentitäten häufiger früher sterben als junge (45). Patienten in Alter von 80 oder 90 Jahren können auch auf Grund verschiedener Komorbiditäten sterben. Eine zehrende Erkrankung wie eine Tumorerkrankung kann dies beschleunigen.

Ob junge Patienten mit Pleuramesotheliom kürzer überleben ist fraglich. Das Mesotheliomregister unterscheidet hier nicht zwischen dem 30-jährigen und dem 47-jährigen Patienten (46). In der durchgeführten Studie wurde eine Analyse nach Altersgruppen durchgeführt. Auf Grund der geringen Patientenzahl können die Daten jedoch nur mit Vorsicht betrachtet werden. Denkbar als Erklärungsansatz für das frühe Sterben junger Patienten ist, dass junge Patienten wohlmöglich einen aggressiveren Typ Tumor entwickeln. Dabei geht es nicht um Merkmale wie Grading oder Histologie, sondern um molekulare Zustände, DNA-Veränderungen und andere Aspekte der Tumorbiologie. Als Erklärungsversuch kann hier die Adenomsequenz des Colonicarcinoms gelten (47). Viele Tumoren entwickeln sich langsam. Heute bereits geht man davon aus, dass eine Dysplasie PAP III bis zu 15 Jahre benötigt, um zu einem manifesten Cervixcarcinom zu werden (48). Ähnlich verhält es sich mit dem Colonicarcinom. Sicher kann man solche Modelle auch auf das Pleuramesotheliom beziehen und anpassen. Die Latenzzeit liegt im Mittel bei etwa 30 Jahren. So ist denkbar, dass im Rahmen der ersten entzündlichen Vorgänge und Zelluntergänge beim Versuch, die Asbest-Fasern zu phagozytieren, die ersten Veränderungen in der DNA entstehen. Diese mögen vorerst nur zu einem Wachstum führen, später jedoch zu einer Entartung. Und so ist denkbar, dass die Form der ersten Veränderungen bestimmt, wie aggressiv der Tumor wird. Ist beispielsweise die erste

Änderung gleich eine Mutation im p53-Gen, so kann schon früh eine aggressive Form des Tumors entstehen, wenn beispielsweise das zweite Allel von p53 ausfällt oder schon vorher erblich bedingt ausgefallen war. Ähnliches ist bekannt vom Li-Fraumeni-Syndrom, welches u. a. zu Brustkrebs, Leukämie und Hirntumoren führt. Geht man davon aus, dass die Patienten alle in einem ähnlichen Alter Kontakt mit Asbest hatten, so scheinen eben einige früher aggressive Formen zu entwickeln. Dies sind eventuell die Patienten, die früh durch ein Mesotheliom auffallen und eine aggressive Form besitzen. Entsprechend diesem theoretischen Modell hätten also junge Patienten einen aggressiveren Tumor als ältere. Dies kann also eine mögliche Erklärung für das frühe Sterben jüngerer Patienten sein.

6.10. Kombination der Therapien

Zu überlegen ist außerdem, wenn beide hier vorgestellten Therapien einen Überlebensvorteil gegenüber der konventionellen Chemotherapie bieten und die HITHOC einen Überlebensvorteil zur P/D allein, ob nicht eine Kombination von EPP und HITHOC für prognostisch ungünstige Tumoren eingesetzt werden sollte. Nach Hofmann (49) zeigt sich kein Unterschied zwischen P/D+HITHOC und EPP+HITHOC. Allerdings zeigen Patienten dort insgesamt ein weit kürzeres Überleben als Patienten dieser retrospektiven Analyse zu vergleichen an Patienten nach „EPP+CT+RT“ (49).

7. Zusammenfassung

Retrospektiv wurde eine Studie durchgeführt, die zwei unterschiedliche Operationsverfahren untersucht. Untersucht wurden dabei Patienten, die in der Thoraxchirurgischen Fachklinik München-Gauting am Pleuramesotheliom operiert wurden indem sie einer EPP oder einer HITHOC unterzogen wurden. Hier konnten 57 Patienten mit nicht metastasiertem malignen Pleuramesotheliom eingeschlossen werden. In die Studie konnten 28 Patienten, die mittels EPP und 29 Patienten, die mittels P/D und HITHOC behandelt wurden, eingeschlossen werden. Beide Gruppen waren in Ihrer Struktur sehr unterschiedlich. Da dies vor allem die Altersstruktur betraf, wurden alle Auswertungen an Patienten einer ähnlichen Altersverteilung (40- bis 69-jährige) zusätzlich durchgeführt.

Für jeden Patienten wurden epidemiologische und operationsbedingte Daten erfasst, darunter das Alter zum Operationszeitpunkt, die Operations- und Anästhesiezeiten, die Aufenthaltstage auf Intensivstation und im Krankenhaus nach Operation. Ebenfalls wurden Komplikationen intra- und postoperativ und deren Therapie postoperativ analysiert. Im Rahmen der onkologischen Auswertung erfolgte die Erfassung der Rezidive und Progresse, Todeszeitpunkte und Ursachen. Zur Betrachtung der Lebensqualität erfolgte die Auswertung der Lungenfunktion prä- und postoperativ, das Stadium der Erkrankung und die Histologie. Zusätzlich erfolgte die wirtschaftliche Betrachtung der Operationsverfahren.

Nach Auswertung der Daten mittels der Funktionen T-Test Mittelwertvergleich, Chi²-Test und Kaplan-Meier-Analyse in SPSS 19.0 können folgende Kernaussagen getroffen werden:

1. Die Patienten der HITHOC-Gruppe haben zwar eine längere Operationszeit und Anästhesiedauer, die hochdosierte intrathorakale Applikation von Chemotherapeutika führt jedoch kurzfristig nicht zu einem erhöhten Auftreten von Wundheilungsstörungen.
2. Die Häufigkeit von Nierenversagen bzw. von Kreatininwertanstiegen ist in beiden Gruppen gleich und insgesamt selten.
3. Die intraoperativen Komplikationen, wie Blutungen, zeigen sich tendenziell signifikant seltener in der HITHOC-Gruppe.

4. Die postoperativen Komplikationen respiratorischer Art treten häufiger nach HITHOC auf. Sie sind wahrscheinlich auf Manipulation am verbleibenden Lungengewebe zurückzuführen.
5. Die 30-Tage-Sterblichkeit lag bei 3,5% nach HITHOC und 0% nach P3D. In beiden Gruppen gab es keine intraoperativen Todesfälle.
6. Die postoperative Lebensqualität ist nach HITHOC erheblich besser als nach P3D. Dabei ist sowohl die Lungenfunktion signifikant besser, als auch die Häufigkeit behandlungsbedürftiger Komplikationen geringer.
7. Entsprechend der Analyse der Überlebensdaten sollten vor allem männliche Patienten, Patienten im Alter von 70 bis 79 Jahren, Patienten in niedrigen Stadien und Patienten mit einer epithelialen Histologie mit HITHOC behandelt werden.
8. Die HITHOC ist eine Therapie, die im DRG-System adäquat abgebildet ist.

Entsprechend dieser Ergebnisse kann abschließend gesagt werden, dass die HITHOC bei sorgfältig ausgewähltem Patientengut eine vielversprechende Alternative zur EPP darstellt.

8. Schlussfolgerung

Das vorbestehende „Münchner Modell“ zur Therapie der Pleuramesotheliome kann letztendlich um die HITHOC erweitert werden.

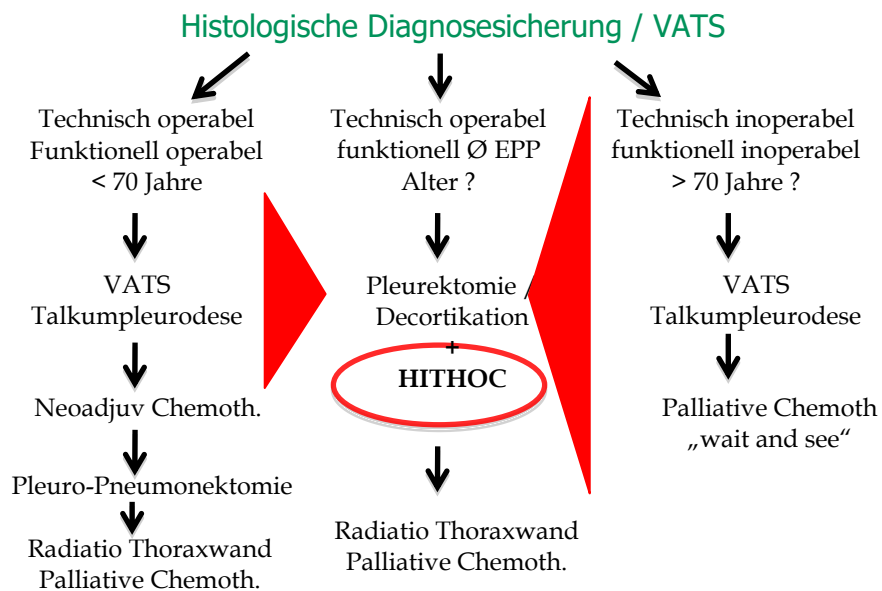


Abbildung 7.a: Ergänzttes Münchner Modell

9. Literaturverzeichnis

- (1) Jan Ulrich Büttner. 2004. Asbest in Der Vormoderne: Vom Mythos Zur Wissenschaft, Band 24 von Cottbuser Studien zur Geschichte von Technik, Arbeit und Umwelt. Waxmann Verlag. ISBN 3830914024. S. 32-34
- (2) Uwe Schubert, Dipl.-Ing.Chem.. 30.06.12. Sachkunde bei Abbruch- Sanierungs- und Instandhaltung an asbesthaltigen Produkten gemäß TRGS 519 Anlage 3.
http://www.bzr-institut.de/files/pdf/vortraege/Asbest_N.pdf.
- (3) H. Teschler, H. Steveling, D. Nowak. 2006. Berufsbedingte Tumoren des Respirationstrakts. Der Pneumologe. 2006 3:438-449
- (4) A. Tannapfel. 2011. Deutsches Mesotheliomregister. Bochum.
- (5) Heinrich Matthys, Werner Seeger. 2008. Klinische Pneumologie. Ausgabe 4, Verlag: Springer. ISBN 3540376828
- (6) Anja Ramstöck. 2009. Toxizität von Asbest. Landesamt für Umwelt, Wasserwirtschaft und Gewerbeaufsicht Rheinland-Pfalz.
- (7) Anne Barbara Dernbach. 2001. Mesotheliome bei Akademikern. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, Ruhr-Universität Bochum.
- (8) Rivera Z, Strianese O, Bertino P, Yang H, Pass H, Carbone M. 2008. The relationship between simian virus 40 and mesothelioma. Curr Opin Pulm Med. Jul;14(4):316-21.
- (9) J.s. Donnington, D.J.Y. Mew and H.i. Pass. 1995. Malignant pleural mesothelioma: newer aspects of carcinogenesis, molecular genetics, and prospects for future therapies. surg. Oncol.. 1995; 4: 175-185
- (10) Carlos Thomas. 2006. Histopathologie. Ausgabe 14, Schattauer Verlag. ISBN 3794524292
- (11) Konietzko, Nikolaus; Woitowitz, Hans-Joachim; Sohrab, Sebastian; Hinterthaler, Marc; Stamatis, Georgios; Rödelberger, Klaus. 2000. Das maligne Pleuramesotheliom. Dtsch Arztebl 2000;. 97(48): A-3257 / B-2739 / C-2426
- (12) A. Ballin. 2005. Bedeutung der Thorakoskopie fuer die Diagnostik. Halle.
- (13) Luckraz H, Rahman M, Patel N, Szafrank A, Gibbs AR, Butchart EG.. 2010. Three decades of experience in the surgical multi-modality management of pleural mesothelioma.. EurJCardioThorSurg. 37 (2010) 552-556
- (14) Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, Bains MS, Rusch VW.. 2008. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication

- in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients.. JThoracicCardiovascSurg. 135, 3 (2008) 620-626
- (15) M. Axmann, K. Stroh, B. Haas. 2010. UmweltWissen Asbest. Bayrisches Landesamt für Umwelt.
 - (16) Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung. 1992. . GESTIS - Stoffdatenbank.
 - (17) A. Umran Doğan. . Cappadocian Mesothelioma Villages. Ankara.
 - (18) DGUV. 1994. Merkblatt zur BK Nr. 4105: Durch Asbest verursachtes Mesotheliom des Rippenfells, des Bauchfells oder des Pericards. .
 - (19) H. Teschler, H. Steveling, D. Nowak. 2006. Berufsbedingte Tumoren des Respirationstrakts. Der Pneumologe. 2006 3:438-449
 - (20) Verein für Asbestopfer und Angehörige. 2011. . Zug, Schweiz.
 - (21) Laurie Kazan-Allen. 2007. Killing the Future - Asbestos Use in Asia. London.
 - (22) HVBG Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. 2003. Asbestverursachte Berufskrankheiten in Deutschland – Entstehung und Prognose. Sankt Augustin. ISBN 3-88383-646-X
 - (23) Tan E, Warren N, Darnton AJ, Hodgson JT.. 2010. Projection of mesothelioma mortality in Britain using Bayesian methods.. Br J Cancer, Derbyshire. 103(3):430-6.
 - (24) Banaei A, Auvert B, Goldberg M, Gueguen A, Luce D, Goldberg S.. 2000. Future trends in mortality of French men from mesothelioma.. Occup Environ Med., Saint-Maurice. 57(7):488-94.
 - (25) Burdorf A, Barendregt JJ, Swuste PH, Heederik DJ.. 1997. Future increase of the incidence of mesothelioma due to occupational exposure to asbestos in the past. Ned Tijdschr Geneesk., Rotterdam. 141(22):1093-8.
 - (26) Thomas Karow, Ruth Lang-Roth. 2005. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 13. Auflage.
 - (27) Claus-Jürgen Estler, Harald Schmid. 2007. Pharmakologie und Toxikologie:.. Ausgabe 6, Schattauer Verlag. ISBN 3794522958
 - (28) Margitta Retz, Jürgen Gschwend. 2010. Medikamentöse Tumorthherapie in der Uroonkologie. Ausgabe 2, Springer-Verlag. ISBN 3642103804
 - (29) Christian Manegold. 2005. Pleuramesotheliom. Springer-Verlag. ISBN 3540230149
 - (30) Fachinfo-Service. 2010. Gemcitabin-ratiopharm® 200 mg/- 1 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Berlin, Rote Liste Service GmbH.

- (31) Fachinfo-Service. 2008. NAVELBINE. Berlin, Rote Liste Service GmbH.
- (32) 25.07.11. Morphotek. Homepage www.morphotek.com.
- (33) L.H. Lindner, R.D. Issels. 2010. Stellenwert der Hyperthermie im Rahmen der medikamentösen Tumorthherapie. *Onkologie* 2010. 16:1063–1071
- (34) Eelco de Bree, MD, Serge van Ruth, MD, Paul Baas, MD, PhD, Emiel J. Th. Rutgers, MD, PhD, Nico van Zandwijk, MD, PhD, FCCP, Arjen J. Witkamp, MD and Frans A. N. Zoetmulder, MD, PhD. 2002. Cytoreductive Surgery and Intraoperative Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma or Pleural Metastases of Thymoma. *CHEST*. doi: 10.1378/chest.121.2.480
- (35) E. Laack, J.Schütte, R. Dierkesmann. 2005. Malignes Mesotheliom. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie.
- (36) Walter Weder, Peter Kestenholz, Christian Taverna, Stefan Bodis, Didier Lardinois, Monika Jerman and Rolf A. Stahel. 2004. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Extrapleural Pneumonectomy in Malignant Pleural Mesothelioma. *JCO*. doi: 10.1200/JCO.2004.10.071
- (37) S. Gütz. 2010. Therapie des malignen Pleuramesothelioms Medikamentöse und palliative Optionen. *Der Pneumologe*. Volume 7, Number 1 (2010), 36-42, DOI: 10.1007/s10405-009-0351-z
- (38) TNM: 7. Edition. 2009. <http://www.bronchialkarzinom-aktuell.de/fileadmin/media/pdf/tnm-aktuell.pdf>
- (39) Richtlinie Colonicarcinom. 2011. Goettingen
- (40) K. Schmid, M. I. Boettcher, J. O. W. Pelz, T. Meyer, G. Korinth, J. Angerer, H. Drexler. 28.06.05. Investigation on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *EJSO*. 32 (2006) 1222-1225
- (41) Dr. med. Uwe Grützner. 07.02.10. Die Einführung der Hyperthermen Intrathorakalen Chemoperfusion (HITHOC) als neue Therapieoption an einer Thoraxchirurgischen Fachklinik. FH Neu-Ulm.
- (42) DRG Research Group. 2011. DRG-Kataloge der Version G-DRG 2011. Universitätsklinikum Münster.
- (43) AOK-Bundesverband. 01.12.09. Übersicht über die für 2009 gültigen Landesbasisfallwerte in den einzelnen Bundesländern. Berlin.
- (44) Universität Halle. 2007. Antibiotikatherapiekosten. Halle.

- (45) Tumorregister München. 2011. Überleben C00-C97. Alle Tumoren (ohne C44) [Internet]. 2011 [aktualisiert 30.06.2011]. Abrufbar von: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C0097G.pdf
- (46) Tumorregister München. 2011. Überleben C45.0. Pleuramesotheliom [Internet]. 2011 [aktualisiert 30.06.2011]. Abrufbar von: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/surv_C450_G.pdf
- (47) G. Hartung. 19.01.08. Pathophysiologie des Kolon- und Rektumkarzinoms. Leer-Emden. Abrufbar von: <http://www.rgb-onkologie.de/images/doc/pu/2008-01-Hartung.pdf>
- (48) Internetseite: <http://haematologie-onkologie.universimed.com/artikel/zervixkarzinom-impfung-sch%C3%BCtzt-zu-100-prozent>. 30.06.12
- (49) H.-S. Hofmann, K. Wiebe. 2010. Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intrathorakale Chemotherapieperfusion. Springer-Verlag, Chirurg. DOI 10.1007/s00104-010-1926-2

Eidesstattliche Versicherung

Feske, Sandra

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Evaluation und Vergleich der klinischen Wirksamkeit der operativen Behandlungen des Pleuramesothelioms

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen
sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der
Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder
in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

München, 02.06.2017

Sandra Feske